(Aus der chemischen Abteilung des physiologischen Institutes der Breslauer Universität. Vorstand: Professor Dr. Schmitz)

Lipämiestudien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie bei der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Wilhelm Milbradt
Med. Pract.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin
1930

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

Berichterstatter: Professor Dr. Schmitz

Sonderabdruck aus „Biochemische Zeitschrift", Band 223, Heft 4/6

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546319_0170

Definition.

Die Lipämie oder nach dem Vorschlag von *Bang* die Hyperlipämie zeigt in der Regel konstant die Vermehrung aller Lipide des Blutes, d. h. der Sterine, der Phosphatide, der Fettsäuren und Seifen sowie des Neutralfettes; da aber vor allem stets ein Anwachsen der Lipoidfraktionen zu verzeichnen ist, schlug schon 1908 *Umber*[1] den Namen Lipoidämie für diesen Zustand vor.

Historische Übersicht.

Klinisch ist der Begriff der Lipämie schon lange bekannt, man sah sie vor allem bei chronischen Aderlässen und schweren Diabetesformen auftreten. Die Diagnose wurde meist nur aus dem makroskopischen Aussehen, vereinzelt aus mikroskopischen Untersuchungen gestellt, und man konnte daher nichts über den qualitativen sowie den quantitativen Zustand bei dieser Erscheinung aussagen. Erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts fing man an, den Gesamtätherextrakt zu bestimmen, und fand dabei in einigen Fällen enorme Werte bis zu 20,5%[2].

Fischer[3] beschäftigte sich 1903 in einer längeren Arbeit mit der Pathogenese der diabetischen Lipämie. Er kam dabei an Hand einer Reihe von Versuchen über die lipolytische Fähigkeit des Blutes zur Annahme, daß die von *Hanriot*[4] festgestellte Serumlipase bei der Lipämie abnorm niedrig ist. Die Herkunft des Fettes sah er in einer Mobilisation der Depots. *Klemperer* und *Umber*[5] verwarfen die Annahme des gesteigerten Fettransportes, weil das Depotfett nur Spuren von Cholesterin enthielte,

---

[1] *Klemperer* und *Umber*, Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 340, 1908.

[2] *Rauch*, Diss. Leipzig, 1895; *Zaudy*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 301, 1901; *Graupner*, Diss. Göttingen, 1898; zitiert nach *Gaelmuyden*, Ergebn. d. Physiol. 1928.

[3] *Fischer*, Virchows Arch. **172**, 30 und 218, 1903.

[4] *Hanriot*, Arch. de Physiol. **10**, 797, 1898.

[5] *Klemperer* und *Umber*, Zeitschr. f. klin. Med. **61**, 145, 1907.

und sie das Anschnellen aller Lipoidfraktionen feststellten; desgleichen lehnten sie die Theorie des verminderten Abbaues des Blutfettes ab, sondern nahmen die Herkunft der Lipoide aus einem hochgradigen Zellzerfall an. *Frugoni* und *Marchetti*[1] schlossen sich dieser Ansicht einer Zerstörung von Gewebselementen an, doch betonten sie die Möglichkeit der alimentären Herkunft der Lipämie. In ein neues Stadium rückte das Studium der Lipämie, als es 1909 *Boggs* und *Morris*[2] und gleichzeitig *Morawitz* und *Pratt*[3] gelang, experimentelle Lipämien zu erzeugen. Die Autoren teilten mit, daß bei Kaninchen, die durch häufig wiederholte Aderlässe anämisch geworden waren, allmählich eine milchige, in hochgradigen Fällen schokoladenartige Färbung des Serums eintrat. Gleichzeitig stellten *Morawitz* und *Pratt* auch schon fest, daß auch bei durch hämolytische Gifte, wie Phenylhydrazin, anämisch gemachten Tieren dieser Zustand sich zeigte. Die chemische Analyse ergab ein enormes Ansteigen des Ätherextraktes im Serum, und zwar waren Cholesterin, Lecithin und vor allem das Neutralfett vermehrt; für die Ursache dieser Aderlaßlipämie sahen sie zwei Möglichkeiten, nämlich daß diese Stoffwechselstörung durch den großen Eiweißverlust oder durch eine mangelhafte Oxydationsfähigkeit beim anämischen Tiere bedingt ist. Den Ursprung des Blutfettes betrachteten sie als endogen und nicht als exogen und reihten die Aderlaßlipämie unter die Transportlipämien ein. Als Anhaltspunkt für diese Anschauung machten sie das starke Schwinden des Subkutanfettes und die häufigen Leberverfettungen geltend. *Milne*[4] bestätigte die Häufigkeit der Lipämie bei experimentellen Anämien und sah in ihr den Ausdruck einer durch die Aderlässe geschwächten Oxydationsenergie des Organismus. Diese Theorie verfiel jedoch im allgemeinen energischer Ablehnung, da *Benedikt* und *Joslin*[5] bei diabetischer Lipämie und *Bieling*[6] beim anämischen Kaninchen auf Grund von respiratorischen Bestimmungen diese These widerlegten. *Sakai*[7], der von dem Mechanismus der Aderlaßlipämie aussagte, daß „exogenes oder endogenes Fett in die Blutbahn gelangt und diese langsamer als unter normalen Umständen verläßt", griff in der Erklärung dieses Zustandes auf die *Fischer*sche Anschauung der Abnahme der von *Hanriot* festgestellten und später von *Davidsohn*, *Izar* und *Bauer*[8] bestätigten Serumlipase zurück und glaubte sie mit Hilfe der stalagmometrischen Methode nach *Rona* und *Michaelis*[9] bestätigen zu können. Auf Grund von methodenkritischen Betrachtungen, sowie von Untersuchungen bei Diabetes wurde die *Sakai*sche Anschauung sehr umstritten, unter anderen von *Beumer* und *Bürger*[10], und wurde

---

[1] *Frugoni* und *Marchetti*, Berl. klin. Wochenschr. **41**, 1844, 1909.

[2] *Boggs* und *Morris*, Journ. of exper. Med. **11**, 553, 1909.

[3] *Morawitz* und *Pratt*, Münchn. med. Wochenschr. **35**, 1817, 1908.

[4] *Milne*, Arch. f. klin. Med. **109**, 401, 1913.

[5] *Benedikt* und *Joslin*, Metabolisme in Diabetes mellitus. Washington 1910, zitiert nach *Sakai*.

[6] *Bieling*, diese Zeitschr. **60**, 421, 1914.

[7] *Sakai*, ebendaselbst **62**, 387, 1914.

[8] *Davidsohn*, ebendaselbst **49**, 249, 1913; *Izar*, ebendaselbst **40**, 390, 1913; *Bauer*, Wien. klin. Wochenschr. **76**, Nr. 37, 1912.

[9] *Rona* und *Michaelis*, diese Zeitschr. **31**, 345, 1911; **32**, 482, 1911; **33**, 413, 1911.

[10] *Beumer* und *Bürger*, Zeitschr. f. exper. Pathol. **13**, 1, 1913; *Bloor*, Journ. of biol. Chem. **33**, 1918; **36**, 33, 1918.

schließlich wohl mit Recht für die Zuckerkrankheitslipämie fallen gelassen. In letzter Zeit vertrat *Edelmann*[1] wieder die Fermenttheorie der Aderlaßlipämie und glaubte nicht nur ein Sinken der fettspaltenden Kraft des Serums bei experimentellen Anämien, sondern auch bei alimentären Hypercholesterinämien nachzuweisen. Auch durch Cholesterinzusatz zu normalem Blut wird die lipolytische Fähigkeit stark gehemmt. Er warf dabei die Frage der Absorption der Lipase durch Cholesterin auf und wies auf *Dörles*[2] Versuche hin, nach denen Cholesterin sich wie ein negatives Kolloid verhält und spezifisch adsorptive Fähigkeiten hat. Im Einklang mit dieser These stehen die Befunde von *Eichholtz*[3], daß Fette und Lipoide negative Katalysatoren sind, und die von *Willstätter* und *Waldschmidt-Leitz*[4], daß die Lipase von Cholesterin in Modellösungen adsorbiert wird. Ferner bemerkten *Dörle* und *Weiss*[5] bei Hypertonikern, daß parallel dem Steigen des Cholesteringehalts die lipatische Fähigkeit des Serums abnahm, und umgekehrt, daß, falls nach Jodtherapie das Cholesterin sank, die fettspaltende Kraft zunahm. Kurz vor seinem Tode beschäftigte sich noch *Ivar Bang*[6] in einer Reihe von Arbeiten mit dem Lipämieproblem. Er verwarf die Fermenttheorie, bestätigte aber die verzögerte Fettelimination aus der Blutbahn bei der diabetischen Lipoidämie, als deren Ursache er eine Leberinsuffizienz sah, da die Zufuhr von Zucker der Hyperlipämie entgegenwirkte und die Glykogenbildung in der Leber heraufgesetzt wurde. Auf die Zusammenhänge zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel weisen die Arbeiten von *Blau* und *Nicholson*[7], daß der diabetische Organismus leichter Fett in Gegenwart großer Mengen Kohlenhydrat umsetzt und daß bei zuckerkranken Patienten das Fettverbrennungsvermögen stark überlastet ist, ferner die Untersuchungen von *Oliver* und *Haworth* und *Arnoldi* und *Collazo*[8], daß Zufuhr von Kohlenhydrat sowohl die diabetische, wie alimentäre Lipämie herabsetzt. *Blix*[9] beschäftigte sich in einer längeren Monographie mit dem Wesen dieser diabetischen Stoffwechselstörung und erinnerte dabei an die schon von *Reicher*[10] und *Wacker* und *Hueck*[11] wahrscheinlich gemachte These, daß sich der Abbau des Fettes über die Phosphatide vollzieht, daß aber bei der diabetischen Lipämie dieser Abbaumechanismus anscheinend gestört ist; er faßte schließlich seine Anschauung in dem Satze zusammen, daß „die Hyperlipämie beim Diabetes nur eine sekundäre Folge des Defektes im Kohlenhydratstoffwechsel" ist. Die Arbeiten von *Bloor*[12] behandeln ebenfalls die anämische wie diabetische

---

[1] *Edelmann*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **30**, 221, 1922.

[2] *Dörle*, ebendaselbst **34**, 406, 1923.

[3] *Eichholtz*, diese Zeitschr. **151**, 187, 1924.

[4] *Willstätter* und *Waldschmidt-Leitz*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**, 93, 1923.

[5] *Dörle* und *Weiss*, diese Zeitschr. **167**, 395, 1926.

[6] *Bang*, ebendaselbst **90**, 383, 1918; **91**, 104, 111, 224, 1918.

[7] *Blau* und *Nicholson*, Arch. of int. Med. **26**, 738, 1920.

[8] *Oliver* und *Haworth*, Lancet. **205**, 114, 1923. *Arnoldi* und *Collazo*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **40**, 323, 1924.

[9] *Blix*, Studies in the diabetic lipämie. Lund 1925.

[10] *Reicher*, Verhandl. d. 28. u. 29. Kongr. f. inn. Med. 1911 u. 1910 Wiesbaden.

[11] *Wacker* und *Hueck*, diese Zeitschr. **100**, 84, 1919.

[12] *Bloor*, Journ. of biol. Chem. **45**, 171, 1920 und a. a. O.

Lipämie. Dieser Autor teilte die Lipämien in zwei typische Formen ein: 1. Die Formen, bei denen die Entfernung des Blutfettes nicht erschwert ist, sondern die dadurch entstehen, daß das Blut mit Fett überschwemmt wird, z. B. bei der hämorrhagischen Lipämie des Menschen und des Kaninchens. Er verwarf dabei die *Sakai*sche Ansicht der verzögerten Fettelimination, indem er ebenso wie *Horiuchi*[1] sah, daß nach Aufhören der Aderlässe der Blutfettspiegel sehr rasch wieder zur Norm zurückkehrte. 2. Die Formen, bei denen das Vermögen, das Fett aus der Blutbahn zu entfernen, erschwert ist, z. B. beim Diabetes. Von der Hypothese ausgehend, daß ein Pankreashormon ähnlich wie das Insulin den Kohlenhydratstoffwechsel, auch ein Inkret der Bauchspeicheldrüse, den Fettstoffwechsel regele, nahm er in Übereinstimmung mit *Allan*[2] an, daß infolge Versagens dieses Pankreashormons der Fettstoffwechsel überlastet werde und schließlich versage, wobei der Mangel an Kohlenhydraten auch eine große Rolle spiele. Von einem ganz anderen Standpunkt aus betrachten zwei neuere Arbeiten das Ansteigen der Lipoide bei der Aderlaßlipämie. *Arthur* und *Ella Fishberg*[3] konstatierten, daß parallel der Abnahme des Serumproteins die Lipoide anstiegen und deuteten die Lipämie als Kompensationserscheinung des Organismus im Bestreben, durch Mobilisierung des Körperfettes den kolloidosmotischen Druck auf seinem Niveau zu halten. *Schmitz* und *Koch*[4] erinnerten an die alte Beobachtung, daß das lipämische Serum überraschend schnell gerinnt; da sie bei der Aderlaßlipämie ein bedeutendes Ansteigen des Kephalins, das ja bekanntlich[5] eine Rolle bei der Blutgerinnung spielt, fanden, glaubten sie das Ansteigen der Lipoide mit einer etwaigen Schutzmaßregel des Organismus zusammenbringen zu können.

Für die Ursache der Lipämie kommen also drei Möglichkeiten in Frage.

1. Eine Überschwemmung mit Fett.

2. Eine verminderte Elimination (sei es infolge Leberinsuffizienz, gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel, Abnahme der Serumlipase oder mangelhafter Resorptionsfähigkeit der Kapillarwände und Zellen).

3. Eine Kompensationsmobilisierung, um den kolloidosmotischen Druck wieder herzustellen oder eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes zu bewirken.

Ebenso unklar wie das Ansteigen des Neutralfettes bei der Lipämie ist das Ansteigen der Lipoide bei diesem Zustand. Es ist ja eine bekannte Tatsache, daß beim Ansteigen einer Lipoidfraktion die anderen zwangsläufig mitgehen, ein Verhalten, das in ausgedehnten Fütterungsversuchen immer wieder von den verschiedensten Autoren festgestellt wurde, siehe z. B. *Reicher*[6], *Lindemann*[7], *Autenrieth* und *Funk*, *Beumer*, *Hueck* und *Wacker*. *Sakai* wies auf die gute Löslichkeit des Cholesterins in den Fettsubstanzen hin, ferner auf seine Veresterung mit Fettsäuren in der Blutbahn

---

[1] *Horiuchi*, Journ. of biol. Chem. **44**, 345, 1920.

[2] *Allan*, Amer. Journ. med. sc. **153**, 313, 1917.

[3] *Arthur* und *Ella Fishberg*, diese Zeitschr. **195**, 20, 1928.

[4] *Schmitz* und *Koch*, ebendaselbst **223**, 258, 1930.

[5] *Hermannsdörfer*, diese Zeitschr. **75**, 1, 1916 und *McLean*, Amer. journ. of Physiol. **41**, 250, 1916; **43**, 586, 1917.

[6] *Reicher*, a. a. O.

[7] *Authenrieth* und *Funk*, Münch. med. Wochenschr. **23**, 1243, 1913; *Lindemann*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **74**, 1913; *Beumer*, Arch. f. exper. Pathol. **77**, 375, 1914.

und schloß daraus, daß bei der Lipämie das Cholesterin durch diese günstigen Lösungsverhältnisse aus den Depots gezogen würde. Daß andererseits beim Ansteigen des Neutralfettes auch die Phosphatide mitansteigen, über die wahrscheinlich der Abbau der Fette sich vollzieht (*Reicher*, *Wacker* und *Hueck* u. a.), ist ja ebenso erklärlich. Daß, um teleologisch zu sprechen, der Körper ein großes Interesse hat, die Relation Cholesterin zu Phosphatid aufrecht zu erhalten, geht z. B. daraus hervor, daß bei Organen von Hungertieren der lipocytische Quotient, d. h. das Verhältnis von Cholesterin zu Fettsäuren, derselbe ist wie bei Normaltieren[1]. Ölsäure ist z. B. ein ausgesprochenes Hämolytikum, während die antihämolytische und entgiftende Funktion des Cholesterins bekannt ist[2]. Cholesterin erhöht die Resistenz der roten Blutkörperchen, Lecithin erniedrigt sie[3]. Bei der Phagocytose ist der Antagonismus von *Stuber*[4], bei Wachstumserscheinungen von *Robertson* beobachtet worden[5]. Ferner spielt das Verhältnis von Cholesterin zu Phosphatid bei den Atmungsvorgängen eine große Rolle[6]. Ist diese Relation gestört, wie z. B. bei der Beriberi, dann kommt es zu den schwerwiegendsten Störungen des Organismus. Kolloidales Cholesterin, Katzen eingespritzt, wirkt in wenigen Augenblicken tödlich, zusammen mit Lecithin aber völlig unschädlich[7]. In allerletzter Zeit zeigte *Degwitz*[8] in Untersuchungen an Paramäcien und Erythrocyten, daß die Lipoide schon in physiologischen Konzentrationen, aber allein an die Zelle gebracht, als allerschwerste Zellgifte funktionieren, daß sie aber in geeigneter Mischung völlig verträglich für die Infusorien sind. Daß der Organismus imstande ist, auf nervöshumoralem Wege den Blutfettspiegel zu regulieren, ist ja bekannt. So konnte z. B. *Wertheimer*[9] nachweisen, daß Insulin und Adrenalin in großen Dosen die Umwandlung der Fette in Kohlenhydrate beschleunigen, daß aber dieser Vorgang durch Zertrennung des Rückenmarks bzw. des Splanchnikus unterbunden wird. Aus den Untersuchungen von *Raab*[10] geht hervor, daß die Hypophysenpräparate eine mehrere Stunden anhaltende Senkung des Blutfettgehalts bewirken, wobei dieses Hormon wahrscheinlich die Gegend des Tuber cinereum und des Infundibulum beeinflußt, da nach der Zerstörung dieses Gehirnteiles der Effekt ausbleibt. Glucosezufuhr sowie Adrenalingaben rufen ebenfalls Senkung der Lipoide hervor. *Goldzieher* sowie *Schmitz* und *Milbradt*[11] wiesen auf die Wirkung der Nebennierenrinde auf die Regulation des Lipoidspiegels hin.

---

[1] *Terroine*, Contribution à la connaissance des substances grasses et lipoidiques Paris 1919.

[2] *Meyerstein*, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 379, 1909; **62**, 258, 1910; *Meyer*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 357, 1908.

[3] *Brinkman* und *van Dam*, diese Zeitschr. **108**, 35, 1920.

[4] *Stuber*, ebendaselbst **51**, 211, 1913.

[5] *Robertson*, Studies in Elektropathology. London 1918, zitiert nach *Brinkman*.

[6] *Hess*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **117**, 284, 1921; **119**, 176, 1922.

[7] *Cashin* und *Morawek*, Amer. journ. of physiol. **82**, 294, 1927.

[8] *Degwitz*, Klin. Wochenschr. Nr. 49, 1929.

[9] *Wertheimer*, Pflügers Arch. **213**, 262, 280, 287, 1926.

[10] *Raab*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **49**, 179, 1926.

[11] *Goldzieher*, Klin. Wochenschr. **7**, 1124, 1928; *Schmitz* und *Milbradt*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **68**, 393, 1929.

Die Herkunft des Neutralfettes bei der Anämie ist also im allgemeinen klar, indem es entweder aus den Fettdepots stammt, wie z. B. bei der Aderlaßlipämie, oder alimentären Ursprungs und nur teilweise exogen, wie beim Diabetes ist, oder aus dem erhöhten Zellzerfall herrührt, wie bei Giftanämien und bei der avitaminotischen Taubenanämie. Noch ganz unklar dagegen ist die Herkunft der Phosphatide und Sterine bei der Lipämie, indem die Meinungen sich gegenüberstehen, ob sie für diesen Zustand synthetisiert oder aus den Depots ausgeschwemmt werden. Über die Möglichkeit der Cholesterinsynthese beim Tiere wie beim Menschen existiert eine große Literatur. Trotzdem die gegenteiligen Stimmen immer noch nicht verstummen wollen, siehe z. B. *Knauer*[1], kann doch an der Möglichkeit der Synthese von Cholesterin kaum noch gezweifelt werden, da *Fox* und *Gardner* in Bilanzversuchen an Erwachsenen und Säuglingen, *Beumer* an Kindern, *Dezani* an weißen Mäusen, *Dezani* und *Cataretti* an Kaninchen, *Channon*[2] an Ratten immer wieder die Synthese des Cholesterins wahrscheinlich machen konnten. Den elegantesten Beweis für diese Anschauung lieferten *Beumer* und *Lehmann*[3], indem sie zwei Würfe junger Hunde nahmen, die einen Tiere sofort töteten und ihren Lipoidgehalt feststellten, die anderen Tiere möglichst lipoidarm ernährten und schließlich nach einer gewissen Zeit töteten. Es ergab sich ein erhebliches Anwachsen des Cholesteringehalts bei der zweiten Serie, was nur durch Synthese zu verstehen war. Die Synthese der Phosphatide im Tierorganismus ist ja kaum zu bezweifeln. Konnte doch schon *Reicher* bei den Durchströmungsversuchen der Leber nach Zusatz von Triolein nachweisen, daß im Lebervenenblut nicht nur ein erhöhtes Ansteigen des Cholesterins, sondern auch des Lecithins nachzuweisen war, woraus er den Schluß auf die Lecithinsynthese in der Leber zog. Ebenfalls für die Phosphatidsynthese in der Leber sprechen die Untersuchungen von *Nakamura*[4], der mit Leberpreßsaft sowie mit dem Durchblutungsversuch arbeitete. Eine Zunahme des Lipoidgehalts im Venenblut der Leber, der Nebenniere und der Milz konnten mit Hilfe der Angiostomiemethode *Nedwedsky* und *Alexandry*, ferner *Leites*[5] konstatieren. Letzterer Autor zog ebenso wie *Lifschütz*[6] aus seinen Durchblutungsversuchen nach Zusatz von Oleinsäure den Schluß, daß nicht nur die Fettsäuren Bausteine zum Aufbau des Lecithins sind, sondern daß auch die Muttersubstanz des Cholesterins die Ölsäure ist. Ist also nun einerseits die Möglichkeit der Synthese der Lipoide bei der Lipämie gegeben, und wird diese Anschauung auch von einem Teile der Autoren wie *Bloor* und *Bang* vertreten, so ist doch die Ansicht der älteren Autoren wie *Boggs* und *Morris*, *Sakai* usw. immer noch nicht widerlegt, daß die Lipoide bei den Lipämien von einer Ausschwemmung aus den Depots herrühren. Zwar bestehen einige Unter-

[1] *Knauer*, Klin. Wochenschr. **38**, 1745, 1929.

[2] *Fox* und *Gardner*, Proc. of the roy. soc. **92**, 358, 1921; **98**, 76, 1925; *Beumer*, Zeitschr f. Kinderheilkde. **33**, 184, 1922; **35**, 328, 1923; *Dezani*, Arch. f. farmakol. **17**, 1914, zitiert nach *Bürger*; *Dezani* und *Cataretti*, Ber. ü. d. ges. Phys., zitiert nach *Bürger*; *Channon*, Biochem. Journ. **19**, 424, 1925.

[3] *Beumer* und *Lehmann*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **37**, 274, 1923.

[4] *Nakamura*, Ikwedaigaku Zasski **20**, deutsche Zusammenfassung S. 37, 1928, zitiert nach den Ber. ü. d. ges. Physiol. 1928.

[5] *Nedwedsky* und *Alexandry*, Pflügers Arch. **219**, 619, 1928; *Leites*, diese Zeitschr. **184**, 273, 1927.

[6] *Lifschütz*, Arch. d. Pharm. u. Ber. d. deutsch. Ges. **37**, 450, 1925.

suchungen[1] an Organen von Patienten, die an diabetischer Lipämie kurz vor dem Tode gelitten hatten, die beweisen sollen, daß keine Ausschwemmung der Lipoide aus den Depots bei der Lipämie stattfindet, da die Lipoidkonzentration dieser Organe völlig in den Bereich der Norm fielen. Alle diese an allen möglichen Organen, wie Leber, Milz, Knochenmark, Gehirn, angestellten Arbeiten kranken an zwei prinzipiellen Fehlerquellen, daß sie einerseits an Hand eines nur kleinen Materials und, wie im Falle *Rewald*, ohne Analysen von Normalorganen angestellt wurden, andererseits, daß die Organe nicht ausgeblutet waren und bei dem hohen Lipoidgehalt des Blutes so ein erhöhter Organlipoidgehalt vorgetäuscht sein konnte. Schließlich ist noch darauf hinzuweisen, daß über den Mechanismus der Aderlaßlipämie noch nichts damit ausgesagt wurde, da die Stellung der diabetischen Lipämie infolge der ihr zugrunde liegenden Kohlenhydratstoffwechselstörung eine etwas abseitige ist.

Zur Klärung dieser zum Teil sich widersprechenden Fülle von Tatsachen warfen wir eine Reihe von Fragestellungen auf, die wir vor allem an Organuntersuchungen zu beantworten bemüht waren.

1. untersuchten wir die Speicherungsmöglichkeiten für Cholesterin, sowie die bekannte Fähigkeit des Organismus bei Fütterungen mit reinen Fettgaben (Triolein) mit Erhöhung der Blutlipoide zu reagieren, um nach Beendigung der Mast durch Analyse der Organe einen Einblick in die Depotfunktionen zu bekommen.

2. untersuchten wir als Prototyp der experimentellen Lipämie die Aderlaßlipämie, um vor allem hier festzustellen, ob und welche Depots der Organismus bei extrem einseitiger Lipoidbeanspruchung zur Verfügung hat oder ob diese Stoffe bei Bedarf synthetisiert werden.

3. untersuchten wir die avitaminotische Lipämie der Tauben, die wohl manche Parallele zur diabetischen Lipämie hat, aber in dem entgegengesetzten Verhalten von Cholesterin und Neutralfett einerseits, von Phosphatiden andererseits ziemlich einzigartig im Rahmen der physiologischen wie pathologischen Lipämien dasteht.

Methodisches Vorgehen.

Wir analysierten bei unseren Versuchstieren, Kaninchen und Tauben, das Blut sowie die verschiedensten Organe. Das Blut entnahmen wir bei unseren Tauben aus der Fußvene, bei den Kaninchen aus der Ohrvene. Zu den Lipoidbestimmungen brauchten wir nur 1 ccm Plasma, da wir mit einem hochempfindlichen Bürkerkolorimeter arbeiteten. Das Plasma wurde nach *Bloor* in Äther-Alkohol 1 : 3 enteiweißt und in dem einen Teil des Filtrats das Cholesterin nach der Methode von *Bloor*, *Allan* und *Pelkan*[2], in einem anderen Teil der Phosphatidphosphor nach *Neumann*scher Veraschung[3] nach der Methode von *Fiske* und *Subbarow*[4] bestimmt. Die Tiere

[1] *Klemperer*, Deutsch. med. Wochenschr. **29**, 470, 1910; *Rewald*, diese Zeitschr. **99**, 253, 1919.

[2] *Bloor*, *Allan* und *Pelkan*, Journ. of biol. Chem. **52**, 191, 1922.

[3] *Neumann*, Zeitschr. f. phys. Chem. **37**, 115, 1902; **43**, 32, 1904.

[4] *Fiske* und *Subbarow*, Journ. of biol. Chem. **66**, 375, 1925.

wurden nach Beendigung des Versuchs durch Halsschnitt getötet und ausgeblutet. Die Organe wurden möglichst rasch nach dem Tode entnommen und von Binde- und Fettgewebe gründlichst befreit, insbesondere die Haut vom Subkutangewebe. Die Enthaarung der Haut geschah mittels Strontiumsulfid. Von den Organen wurden stets Trockenbestimmungen gemacht. 10 bis 20 g der Substanz, bei kleineren Organen der ganze Rest, wurden in einem gut getrockneten, vorher geschlossenen Gefäß gewogen. Die Organsubstanz wurde dann mit Schere und Pinzette fein zerkleinert und nach *Fex*[1] das Cholesterin extrahiert. Der Ätherextrakt wurde eingedampft und der Rückstand in warmen 96%igen Alkohol aufgenommen. Ein bestimmter Teil des Alkoholextrakts wurde dann nach dem *Bloor*schen Verfahren auf Cholesterin kolorimetrisch untersucht; stets wurden Doppelbestimmungen ausgeführt, die eine weitgehendste Übereinstimmung zu zeigen pflegten. In einem großen Teil der Fälle wurde zur Kontrolle oder, soweit es die Esterbestimmung erforderte, im Alkoholextrakt das Cholesterin gravimetrisch nach *Windaus* und *Thaysen*[2] bestimmt. Im Gegensatz zu den Literaturangaben[3] gab uns die *Bloor*sche Methode nur um 0,5 bis 3% höhere Werte. Wir führen diesen Umstand auf die weitgehende Reinigung unserer Organextrakte zurück, da der Rückstand hintereinander durch Äther, Alkohol und Chloroform aufgenommen wurde. Die Farben waren daher beim Kolorimetrieren im Gegensatz zu den manchmal bei gefärbten Seren störenden unreinen Verfärbungen tiefgrün und gut vergleichbar. Nur bei den Nebennierenbestimmungen differierten die kolorimetrische und die gravimetrische Methode um 6 bis 11%. Es ergab sich beim Kolorimetrieren ein leicht gelblicher Schein der sonst grünen Cholesterinchloroformlösung, auf welche Tatsache wir die erhöhten Werte der *Bloor*schen Methode zurückführen. Wir können nicht entscheiden, ob diese etwas gelbliche Färbung auf das lipochrome[4] Pigment oder auf das unverseifbare X zurückzuführen ist, das ja in der Nebenniere besonders reichlich vorhanden ist und auch mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure eine der *Liebermann-Burchardt*schen Reaktion sehr ähnliche Färbung gibt[5]. Bei der Haut war noch die Frage zu klären, ob ihr Cholesteringehalt überall ziemlich gleich ist oder ob nach der Lokalisation große Schwankungen des Lipoidgehalts vorhanden sind. Zu diesem Zwecke wurde das Tier vollständig enthäutet und das Fell in zwei symmetrische Hälften geteilt. Von dem einen Teil, der fein zerrieben wurde, wurde ein aliquoter Teil zur Cholesterinbestimmung genommen, von der anderen Hälfte ein gürtelförmiger Streifen untersucht (Tabelle I).

Da sich nur ein Unterschied von 0,4% ergab, wurden dann später bei den Hautuntersuchungen nur noch gürtelförmige Streifen untersucht. Die Haut, als sehr leicht zugängliches Organ, analysierten wir in einer Reihe von Aderlaßlipämien sowie Fütterungslipämien schon vor Beginn des Versuchs, um so etwaige Veränderungen viel genauer feststellen zu können. Wir

[1] *Fex*, diese Zeitschr. **104**, 82, 1920.

[2] *Windaus*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**, 110, 1910; *Thaysen*, Zentralbl. f. Pathol. **26**, 89, 1915; diese Zeitschr. **62**, 89, 1914.

[3] *Feigl*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **11**, 1178, 1920.

[4] *Hymans van der Bergh*, *Muller* und *Brockmeyer*, diese Zeitschr. **108**, 279, 1920.

[5] *Lifschütz*, ebendaselbst **48**, 376, 1913; **54**, 217, 1913.

Tabelle I.

Vorversuch zur Feststellung des Cholesteringehalts der Haut.

Nr.	Material	Wasser %	mg-% Cholesterin der frischen Substanz	mg-% Cholesterin der trockenen Substanz	% Estercholesterin	Art der Bestimmung
8	Gürtelförmiger Streifen	72,7	162,7	599,9		kolorimetrisch
			156,4	572,9	12,9	gravimetrisch
	Aliquoter Teil	72,7	162,0	593,4		kolorimetrisch
			155,2	568,5	15,5	gravimetrisch

Die kolorimetrische Methode gibt um 4 % höhere Werte als die gravimetrische.

entfernten zu diesem Zwecke einige Tage vor Beginn des Versuchs eine etwa kleinhandtellergroße Hautstelle von dem Rücken des Kaninchens und untersuchten sie auf ihren Wasser- und Cholesteringehalt. Die Tiere brauchten bei der Möglichkeit der schnellen Ausführung dieser kleinen Operation nicht einmal narkotisiert werden, sondern vertrugen diesen geringfügigen Eingriff überraschend gut. Die aseptisch behandelte und genähte Wunde heilte sehr rasch, so daß der Versuch in keinerlei Weise beeinträchtigt wurde. Bei den Taubenorganen wurde außer dem Wasser- und Cholesteringehalt noch der Gehalt an Gesamt- wie an Phosphatidphosphor festgestellt. Zur Bestimmung des Gesamtphosphors wurden in einem verschließbaren Wiegegläschen 100 bis 200 mg Organsubstanz abgewogen und der Phosphor nach *Neumann*scher Veraschung und Neutralisierung gegen Phenolphthalein in gewöhnlicher Weise nach *Fiske* kolorimetriert. Der Teil des Organs, der zur Phosphatidbestimmung dienen sollte, wurde möglichst rasch nach dem Tode des Tieres in ein mit 96%igem Alkohol gefülltes, vorher gewogenes, gut verschließbares Fläschchen getan und dann gewogen. Zur Extraktion wurde die mit Schere und Pinzette fein zerkleinerte Organmasse in einen Soxhletapparat quantitativ übergeführt und dort 2½ Stunden mit 96%igem Alkohol extrahiert. Danach wurde die Extraktionshülse gut mit Alkohol durchgespült, abtropfen gelassen und in einem kleinen Becherglas bei 70° 1 bis $1^1/_2$ Stunden getrocknet. Der jetzt vollkommen trockene, spröde Rückstand ließ sich in einem Mörser pulverförmig zerreiben und wurde nochmals $2^1/_2$ Stunden mit Äther extrahiert. Der vereinigte Äther-Alkoholextrakt enthielt dann sämtliche Lipoide, insbesondere den ätherlöslichen Phosphor, der nach Abdampfen des Äther-Alkohols in oben beschriebener Weise bestimmt wurde. In einem Vorversuch hatten wir an zwei Organen, einem Stück Muskel und Haut einer Taube, uns überzeugt, daß nach der oben geschilderten Methode die Lipoidextraktion vollständig ist. Wir zerrieben den Rückstand nochmals und extrahierten ihn 3 Stunden lang mit Äther. Es ergaben sich in dem eingedampften Ätherrückstand nicht die geringsten Spuren von Phosphor. Einen Teil des Rückstandes schlossen wir nach *Fe.r* auf und bestimmten das Cholesterin nach *Bloor*. Nach Zusatz von Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid ergab sich in dem Chloroform eine anfangs rote, später dunkelbraune Verfärbung, aber nicht die geringsten Spuren der Farbe der bekannten *Liebermann*schen Reaktion. Da bekanntlich Schwefelsäure mit vielen organischen Substanzen Braunfärbungen gibt, legen wir der Verfärbung keinen größeren Wert bei und gehen wohl nicht in der Annahme

fehl, daß auch das Cholesterin nach der Ätherextraktion vollständig aus der gepulverten Substanz entfernt ist.

Die Fütterungslipämien.

Zu unseren Fütterungsversuchen nahmen wir Kaninchen im Gewicht von 2300 bis 2600 g. Einigen Tieren wurde vor Beginn des Versuchs in der oben beschriebenen Weise ein etwa 2 g schweres Hautstück entfernt und auf seinen Cholesteringehalt untersucht. Die einzelnen Versuche dauerten im allgemeinen 14 Tage. Den Tieren wurden alle 2 bis 3 Tage 2½ ccm Blut entnommen und das Plasma auf seine Lipoidveränderungen untersucht. Drei Tiere wurden mit Cholesterin (500 mg) täglich gefüttert, das in 10 ccm Olivenöl in Lösung gebracht wurde. Diese Ölcholesterinlösung wurde feinst emulgiert und in zwei Portionen mit einem Abstand von 6 bis 8 Stunden mittels Schlundsonde gegeben, um dadurch eine bessere Resorption zu erzielen. Nebenbei bekamen die Kaninchen ihr gewöhnliches Futter in Form von Heu, Rüben, Kleie und Kartoffeln. Zwei andere Tiere, die wir möglichst cholesterinarm ernährten, erhielten täglich zweimal 2 ccm Triolein „*Merck*", das ebenfalls feinst emulgiert wurde. Auch von diesen Tieren wurde der Anfangswert des Cholesterins in der Haut festgestellt. Nach Beendigung des Versuchs wurden die Organe in der oben beschriebenen Weise auf ihren Wasser- und Cholesteringehalt untersucht.

Bei unserem ersten Fütterungsversuch wollten wir feststellen, ob und welche Organe vorzugsweise das Cholesterin speichern, bei dem zweiten Versuch sollte die Frage entschieden werden, ob die nach Neutralfettgaben beobachteten Steigerungen der Lipoide auf Synthese derselben oder auf Ausschwemmung aus den Depots herrühren. Um nun eine geeignete Vergleichsmöglichkeit gegen physiologische Verhältnisse zu haben, untersuchten wir an einer großen Reihe von Normalkaninchen die Organe. Die Gewichte dieser Tiere lagen zwischen 2000 und 3000 g. Die Blutwerte bewegten sich für Cholesterin zwischen 30 und 40 mg-%, für ätherlöslichen Phosphor zwischen 2,4 und 3,5 mg-%, für Fettsäuren zwischen 160 und 240 mg-% (Tabelle II).

Aus der Tabelle geht hervor, daß der Wassergehalt der Nebenniere am niedrigsten ist, daß er in der Haut, der Bauchspeicheldrüse und der Leber höher ist, während er in den übrigen Organen ungefähr auf gleicher Höhe liegt. Der Cholesteringehalt verläuft durchaus nicht parallel dazu, er ist zwar am höchsten in der Nebenniere, an zweiter Stelle steht jedoch das Gehirn, während die übrigen Organe einen weitaus niedrigeren Cholesterinspiegel haben, am niedrigsten ist der des Herzens. Während im Gehirn fast nur freies Cholesterin, ebenso in der Haut, vorhanden ist, findet sich Estercholesterin in den übrigen untersuchten Organen ungefähr zu 20 bis 35 % des Gesamtcholesteringehaltes. In der Nebenniere ist freies Cholesterin nur zu einem geringen Bruchteil vorhanden. Von den kleineren Organen hatten wir zu wenig Material, um auch hier das veresterte Cholesterin nach *Windaus* bestimmen zu können (Tabelle III).

Tabelle II. Cholesteringehalt der Organe von Normalkaninchen.

Nr.	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamtcholesterin
		Leber.		
9	73,0	246,5	911,5	15,7
10	76,3	245,3	1030,0	19,6
11	75,5	211,1	861,6	18,9
14	76,0	271,3	1120,0	21,5
13	—	—	—	—
Mittel:	75,2	247,3	981,0	18,9
		Niere.		
9	77,7	243,0	1090	—
10	77,5	254,6	1130	—
11	78,5	249,8	1160	—
14	79,1	256,3	1230	—
Mittel:	78,2	250,9	1150	—
		Haut.		
9	67,6	137,6	424,7	16,5
10	74,1	130,9	504,5	11,3
11	68,3	162,2	511,7	9,7
14	68,1	149,9	470,0	
13	72,8	171,1	629,4	
8	72,7	162,7	595,9	
36	68,4	166,3	526,2	
31	72,6	137,0	500,0	
30	68,2	165,5	520,5	
42	72,0	161,0	576,7	
45	72,5	154,7	562,6	
40	69,6	140,9	460,5	
24	67,5	146,4	450,5	
23	71,3	147,0	512,4	
22	73,4	142,4	535,3	
29	72,9	132,8	490,0	
27	74,5	135,5	531,4	
17	67,6	140,2	432,7	
Mittel:	70,8	150,3	520,4	

Operativ entfernt

Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz
	Lunge.	
77,8	226,5	1070
82,3	238,6	1350
83,7	230,2	1410
78,1	192,6	879,4
—	—	—
80,5	220,2	1177
	Herz.	
82,7	116,0	670,6
81,3	125,0	657,8
81,0	115,6	608,4
80,2	102,6	518,2
81,3	114,8	613,8
	Pankreas.	
71,7	—	—
73,4	130,8	503,0
76,5	157,6	672,6
Mittel: 73,9	144,2	587,8

Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz
	Gehirn.	
81,1	1.66	8,77
82,0	1,75	9.75
82,3	1,66	9,38
79,9	1,34	6,69
82,2	1,46	8,22
81,5	1.57	8,56
	Milz.	
79,7	172,6	850,2
79,0	168,8	838,0
81,6	202,2	1104,4
—	—	—
80,1	181,2	930,9
	Knochenmark.	
82,7	148,9	860,7
80,1	158,1	794,5
79,4	140,4	676,7
Mittel: 80,7	149,1	777,3

Nebenniere.

Nr.	Gewicht g	Wasser %	g-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	g-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamtcholesterin
9	0,3424	65,9	4,39	12.80	3,9
10	0,4528	67,4	3,15	9,66	5,1
11	0,4170	70,0	3,40	11,33	4,3
14	0,5874	66,0	3,95	11,62	7,5
13	0,4214	65,1	4,50	12.90	—

Tabelle III. Die Lipoidveränderungen im Plasma von Kaninchen nach Cholesterinfütterung.

Versuchstag	Nr. 31			Nr. 20			Nr. 40		
	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure
1.	30,5	67,8	216,2	27,0	72,5	250,0	36,2	112,5	200,0
3.	37,1	75,0	242,4	39,8	75,0	307,0	50,0	157,5	347,8
5.	55,7	125,0	254,2	113,0	112,5	318,0	111,1	215,0	400,0
8.	129,9	140,0	212,6	179,3	185,0	368,0	225,0	287,5	411,0
9.				220,8	215,0	400,0			
11.	119,3	167,5	275,2	Wird wegen hochgradiger			236,8	352,0	580,0
13.	135,2	170,0	428,5	Abmagerung getötet			292,4	433,0	820,0
15.	135,9	177,5	433,3				400,0	490,0	964,0
	Veränderungen gegenüber dem Anfangswert:								
	+ 347 %	+ 172 %	+ 101 %	+ 718 %	+ 199 %	+ 60 %	+ 1005 %	+ 338 %	+ 380 %
Anfangsgewicht		2700 g			2700 g			2650 g	
Endgewicht		2520 g			1800 g			2500 g	

Art der Fütterung: Zweimal 250 mg Cholesterin in je 5 ccm Olivenöl gelöst, wurde mittels Schlundsonde in feinst emulgiertem Zustande in einem Abstand von 6 bis 8 Stunden gegeben. Das Cholesterin des Tieres Nr. 31 wurde nur in zweimal 2 ccm gelöst.

Tabelle IV. Die Lipoidveränderungen im Plasma von Kaninchen nach Trioleinfütterung.

Versuchstag	Nr. 17			Nr. 30			Bemerkungen
	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure	
1.	24,8	77,5	181,8	43,5	105,0	245,0	Die Tiere erhielten täglich 2mal 2 ccm Triolein in feinst emulgiertem Zustande.
4.	32,2	80,0	216,2	54,1	117,5	240,0	
6.	34,5	97,5	222,2	50,1	137,5	256,0	
8.	35,7	115,0	235,4				
10.	38,5	122,5	258,1	56,5	130,0	291,0	
13.	38,4	130,0	279,0	58,1	145,0	375,0	
15.	42,7	130,0	341,0	59,2	155,0	400,0	
	Veränderungen gegenüber dem Anfangswert:						
	+ 75 %	+ 70 %	+ 88 %	+ 35 %	+ 47,6 %	+ 63 %	
Anfangsgewicht		2300 g			2250 g		
Endgewicht		2480 g			2600 g		

Die enge Bindung zwischen Fetten, Sterinen und Phosphatiden ist ja zur Genüge bekannt, und auch in unseren Versuchen stiegen stets im Blute alle drei Lipoidfraktionen an, falls eins von ihnen verfüttert wurde. Bei allen Fütterungen ist vielleicht auffällig, daß die Fettsäuren im Verhältnis zu der Belastung und im Hinblick auf das Ansteigen der anderen Fraktionen relativ nur wenig stiegen. Es ist das vielleicht ein Zeichen, daß das Neutralfett schnell abgebaut oder gespeichert wird bzw. daß es rasch als Phosphatid umgewandelt wird, da dies ja stets bedeutend mit ansteigt. Bei der Cholesterinfütterung war erklärlicherweise der Anstieg des Cholesterins am höchsten. Bei allen Cholesterinkaninchen ist eine Abnahme des Gewichtes zu konstatieren, die bei Kaninchen Nr. 26 so hochgradig war, daß wir es schon am elften Versuchstag töteten. Es soll hier noch die Frage offen gelassen werden, ob es sich bei dieser Abnahme um eine Schädigung des Organismus durch die inäquate Nahrung handelte oder um eine Verschiebung im Wasserhaushalt. Die Trioleinkaninchen vertrugen im allgemeinen die Fütterung viel besser, vielleicht weil die Menge von 1 ccm Triolein nicht so eine starke Belastung war; hier zeigte sich durchweg eine Zunahme der Gewichte des Tieres. Makroskopisch fand sich gegen Beendigung des Versuchs stets eine deutliche lipämische Trübung des Plasmas, die bei den Cholesterintieren stärker war. Bei Kaninchen Nr. 40 war ungefähr vom 13. Tage an das Plasma von sahnenartiger Beschaffenheit und Farbe; es setzte sich beim Stehen an der Oberfläche eine Fettschicht ab. Die Organe des Kaninchens Nr. 31 boten makroskopisch außer einer Fettleber nichts Besonderes. Das Kaninchen Nr. 40 zeigte deutlich die Anzeichen einer Cholesterinkrankheit mit lipomatösen Einlagerungen in den großen Gefäßen, der Herzmuskulatur, sowie einer stark vergrößerten Fettleber. Kaninchen Nr. 26, das gegen Ende des Versuchs so stark abgemagert war, zeigte autoptisch einen hochgradigen Schwund der Muskulatur und des Fettpolsters. Die inneren Organe boten nichts Außergewöhnliches, nur schienen die Milz und die Nieren etwas vergrößert; letztere waren von schwammiger Konsistenz. Mikroskopisch zeigte sich eine kleinzellige Infiltration und Degeneration der Tubuli sowie der Glomeruli. Es wird die Diagnose diffuse Glomerulonephritis gestellt. Wir können epikritisch nicht sagen, ob diese Nierenentzündung durch die Cholesterinfütterung hervorgerufen wurde oder von einer interkurrenten Infektion herrührte. Zwar sind ja Nierenschädigungen nach Cholesterindarreichungen häufig, doch sind diese mehr nephrotischer bzw. nephrosklerotischer und nicht nephritischer Natur[1]. Die chemischen Veränderungen der lipämischen Organe gehen aus Tabelle V hervor.

[1] *Lawrinowicz*, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, 1910.

Tabelle V.

Der Cholesteringehalt der Organe von Kaninchen nach Cholesterinfütterung.

Nr.	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamtcholesterin
	Gehirn.			
31	81,9	1455	8040	—
26	79,1	1270	6080	—
40	79,6	1267	6210	—
	Leber.			
31	76,1	425,9	1778	30,6
26	76,5	402,2	1545	25,4
40	71,9	551,5	1961	43,6
	Haut *.			
31	68,8	203,8	653,2	—
26	70,2	197,6	663,1	—
40	70,5	239,8	812,8	—

Nr.	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz
	Lunge.		
31	—	—	—
26	77,9	216,8	981,0
40	79,7	226,0	1113,0
	Milz.		
31	79,0	210,3	1001,4
26	78,5	226,2	1052,0
40	73,9	262,5	1006,0
	Pankreas.		
31	—	—	—
26	82,2	181,5	1080,3
40	73,9	158,5	607,3

Nr.	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz
	Niere.		
31	77,6	261,6	1169
26	81,6	122,3	665,2
40	79,6	235,3	1153
	Herz.		
31	81,3	124,0	629,4
26	78,2	101,6	466,0
40	78,7	180,1	845,1
	Knochenmark.		
31	74,3	227,4	881,9
26	84,3	186,9	1190
40	64,9	563,5	1606

* Die Haut der gefütterten Tiere wurde vor Beginn des Versuchs auf ihren Cholesterin- wie Wassergehalt untersucht. Siehe Tabelle II.

Nebenniere.

Nr.	Gewicht g	Wasser %	g-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	g-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamtcholesterin
31	0,5685	65,0	7,83	22,37	9,8
26	0,8882	66,8	4,31	13,0	3,8
40	0,9563	62,9	9,04	24,4	11,2

Es zeigt sich, daß im allgemeinen der Wassergehalt der Organe abgenommen hat: am klarsten ist das bei den Hautanalysen zu sehen, wo wir vor und nach Beendigung des Versuchs das Integument untersuchten; aber auch der Wassergehalt der anderen Organe, wie Knochenmark, Leber usw., liegt deutlich über der Norm, weitaus am stärksten bei Kaninchen Nr. 40. Bei Kaninchen Nr. 26 machte sich als störender Faktor die Nierenerkrankung geltend. Dieser zum allgemeinen Marasmus führende Zustand ließ erklärlicherweise den Wassergehalt einzelner Organe wieder ansteigen oder verhinderte wenigstens das Absinken, so im Knochenmark, Pankreas, Niere. Im letzteren Organ wohl durch die entzündliche Stauung. Erinnern wir uns an das Absinken des Gewichts der Cholesterinkaninchen, so können wir das aus der Abnahme des Wassergehaltes der Organe erklären. Die Imbibitionsfähigkeit der Gewebe für Wasser ist durch Fütterung mit dem hydrophoben Kolloid Cholesterin herabgesetzt worden. Vergleichen wir den Cholesteringehalt der Organe mit den Normalzahlen, so sehen wir, daß in manchen deutlich der Lipoidgehalt gestiegen ist, vor allem im Knochenmark, in der Milz, Leber, Nebenniere und auch Haut. Die Zunahme des Lipoidgehaltes der Nebenniere und der Leber, als Organen, die mit dem Cholesterinstoffwechsel eng verknüpft sind, ist ja schon lange bekannt (s. unter anderen *Ellis* und *Gardner*, *Wacker* und *Hueck*[1]). Die Rolle der Milz hat mit der Leber viel Gemeinsames. Die Zunahme der Sterine im Knochenmark ist bei der reichlich vorhandenen Menge Fett als lipoidlösliches Substrat nicht verwunderlich. Interessant ist aber die Depotfunktion des Integuments. Ist doch die speichernde Fähigkeit der Haut schon für eine Reihe von Stoffen bekannt, so für Kochsalz[2], für Wasser[3], für Zucker[4], für Rest-N[5]. Verschiedene Organe blieben durch die Fütterung völlig unbeeinflußt. So Gehirn, Niere, aber auch die am Fettstoffwechsel stark beteiligten Drüsen, wie Lunge und Pankreas. Der Gehalt der Herzmuskulatur an Cholesterin fand sich deutlich erhöht bei Kaninchen Nr. 40, wo auch schon makroskopisch lipomatöse Einlagerungen in der Muskulatur zu konstatieren waren. Bei Tier Nr. 26 waren infolge der komplizierenden Nephritis noch einige

---

[1] *Ellis* und *Gardner*, Proc. of the roy. soc. **81**, 129, 1912; **84**, 461, 1912; **85**, 385, 1912; *Wacker* und *Hueck*, Arch. f. exper. Pathol. **74**, 416, 1913.

[2] *Wahlgreen*, Arch. f. exper. Pathol. **61**, 97, 1909; *Padtberg*, ebendaselbst **63**, 90, 1910; *Leva*, Zeitschr. f. klin. Med. **82**, 1910.

[3] *Engels*, Arch. f. exper. Pathol. **51**, 346, 1904; *Sakata*, ebendaselbst **105**, 11, 1925; *Königstern*, Arch. f. Dermat. **154**, 352, 1928.

[4] *Bang*, Der Blutzucker. Bergmann, 1913; *Folin, Trimble, Newman*, Journ. of biol. chem. **75**, 263, 1927; *Urbach* und *Sicherer*, Arch. f. Dermat. **157**, 160, 1929.

[5] *Urbach*, Arch. f. Dermat. **156**, 73, 1928.

Besonderheiten im Cholesteringehalt zu finden. Einmal war der niedrige Gehalt der erkrankten Niere an Cholesterin überraschend, über dessen Ursache man keine sicheren Vermutungen anstellen kann, und dann ein Normalbleiben der Cholesterinwerte in den Nebennieren im Gegensatz zu unseren sonstigen wie anderweitigen Versuchen. Im letztgenannten Organ hatten anscheinend zwei gegensinnig verlaufende Prozesse zu den Normalwerten geführt, indem einerseits bei der Cholesterinmast die Tendenz zu einem Anstieg der Lipoide und andererseits bei der kachektisierenden Erkrankung die zur Abnahme des Cholesterins bestand[1]. In den Nebennieren sowie Leberextrakten hatten wir auch den veresterten Anteil des Cholesterins bestimmt. Es fand sich in der Leber ein starkes prozentiges Ansteigen des veresterten Cholesterins. Wenn die Cholesterinfettsäureester etwas mit dem Fettabbau zu tun haben, wie es schon wiederholt vermutet worden ist, würde ja die beobachtete Erscheinung gut zu dieser These passen. In den Nebennieren (mit Ausnahme von Kaninchen Nr. 26, das ja in dieser Beziehung eine etwas abseitige Rolle spielt) findet sich ein deutliches Ansteigen des freien Cholesterins. Wie wir noch aus späteren Versuchen sehen werden, haben wir gute Gründe, anzunehmen, daß in den Nebennieren das veresterte Cholesterin der labile Anteil ist, der bei Beanspruchung verschiedenster Art mehr oder weniger vollständig ausgeschwemmt wird, daß dagegen das freie Cholesterin stabil verankert ist, wahrscheinlich als primärer Zellbestandteil. Wir erinnern dabei an die Tatsache, daß in Organen mit fast alleinigem Gehalt an freiem Cholesterin, wie Gehirn und Niere, der Lipoidgehalt mit äußerster Zähigkeit festgehalten und nur bei extremster Beanspruchung davon abgewichen wird. Finden wir nun, daß bei der Cholesterinmast auch das freie Cholesterin steigt, so spricht diese Tatsache dafür, daß der veresterte Cholesteringehalt nicht nur auf Aufstapelung von Lipoiden, sondern auch auf erhöhte Zellvermehrung im Sinne einer Hypertrophie zu deuten ist. Daß die Nebenniere irgendwie mit dem Cholesterinstoffwechsel eng verknüpft sein müsse, wird zwar von manchen Seiten immer wieder bestritten[2], aber es sei nur an die Hypertrophie der Nebenniere bei der Taubenberiberi und ihrem hochgradig gestörten Lipoidstoffwechsel erinnert[3] sowie an die Wirkung der Rindenextrakte auf den Lipoidspiegel[4], um der gegenteiligen Meinung sich anzuschließen.

---

[1] *Hueck*, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2588; *Albrecht* und *Weltmann*, Wien. klin. Wochenschr., Nr. 14, 1915.

[2] *Bürger*, Ergebn. d. Kinderheilkde. u. inn. Med. **34**, 583, 1928.

[3] *Carrison*, Proc. of the roy. soc. **91**, 103, 1920; *Becznak*, diese Zeitschr. **140**, 1, 1923.

[4] A. a. O.

Tabelle VI.
Der Cholesteringehalt der Organe von Kaninchen nach Trioleinfütterung.

Nr.	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamtcholesterin	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz
		Leber.				Gehirn.			Milz.	
17	78,1	340,3	1590	19,6	80,6	1320	6800	80,0	141,8	709,0
30	76,4	238,2	1118	—	82,0	1488	8260	79,5	152,2	742,4
Mittel:	77,3	289,3	1304	—	81,3	1404	7530	79,8	147,0	725,7
		Lunge.				Herz.			Pankreas.	
17	79,7	277,0	1360	11,8	79,9	80,9	402,4	82,1	166,0	982,2
30	79,8	225,9	1118	—	80,1	105,2	528,6			
Mittel:	79,8	251,5	1239	—	80,0	93,1	465,5			
		Haut *.				Niere.			Knochenmark.	
17	71,1	117,3	420,0	–	78,6	215,5	1007	78,5	166,8	775,8
30	69,2	134,3	436,0	–	78,0	230,9	1049	80,0	130,2	606,2
Mittel:	70,2	125,8	428,0	—	78,3	223,2	1028	79,3	148,5	681,0

* Den Wasser- sowie den Cholesteringehalt der Haut vor Beginn des Versuchs siehe Tabelle II.

Nebenniere.

Nr.	Gewicht g	Wasser %	g-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	g-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamtcholesterin
17	0,2673	68,9	5730	14 060	17,0
30	0,1113	67,4	4640	14 200	20,1
Mittel:	0,1893	68,2	5185	14 130	18,5

Bei den mit Triolein gefütterten Tieren konnten wir ja von vornherein nicht so große Veränderungen im Lipoidgehalt der Organe erwarten, da einmal qualitativ die Trioleinfütterung nicht so eine starke Belastung darstellt wie die Cholesterinmast und andererseits nur 4 ccm täglich gegeben wurden. Vergleichen wir den Wassergehalt der Organe, so können wir ein Ansteigen des Wassergehaltes feststellen, am deutlichsten in der Haut, da wir ja auch hier vor Beginn des Versuchs eine chemische Analyse unternahmen. Ebenfalls über die Norm erhöht sind die Wasserwerte für die Leber und die Bauchspeicheldrüse. Wir glauben daraus den Schluß ziehen zu können, daß die Gewichtszunahme der Kaninchen während des Versuchs nicht oder wenigstens nicht ausschließlich auf Fettansatz beruhte, sondern auf einer Heraufsetzung der Imbibitionsfähigkeit der Gewebe für Wasser nach Fütterung mit Triolein. Einzelne Organe, wie Lunge, Pankreas, Gehirn, Herz, wohl auch Knochenmark, haben einen völlig normalen Cholesteringehalt. Die Werte für die Niere liegen auch noch innerhalb der physiologischen Grenzen, trotzdem sie ziemlich niedrig erscheinen; es wäre ja möglich, daß ein Teil des veresterten Cholesterins in die Blutbahn ausgeschwemmt worden war. Makroskopisch fand sich bei den Trioleinkaninchen eine starke Fettleber, doch muß diese Tatsache vor allem auf eine Einlagerung von Neutralfett zurückgeführt werden, denn nur bei Kaninchen Nr. 17 fand sich ein geringfügiger Cholesterinanstieg. Die regulierende Tätigkeit der Leber im intermediären Fettstoffwechsel ist ja unbestreitbar, und auch hier kann die Fettleber nicht nur als Ausdruck der Lipopexie, sondern auch der Lipodiärese gedeutet werden. Bei zwei Organen fanden wir eine deutliche Abnahme des Cholesterins, einmal in der Milz, zum anderen in der Haut. Die Rolle der Milz als Cholesterindepot ist schon aus den Untersuchungen von *Nedwedsky* und *Alexandry*[1] u. a. bekannt: daß das Milzvenenblut während der Verdauung einen herabgesetzten, während der Nüchternperiode einen erhöhten Lipoidgehalt hat als Ausdruck von Speicherung und Abgabe. Deutlich ist die Abnahme des Cholesteringehaltes in der Haut. Es zeigt sich also, daß das Integument eines der zuerst im Organismus angegriffenen Cholesterindepots darstellt. Die Befunde bei den Nebennieren sind nicht ganz eindeutig. Im Gegensatz zu der erwarteten Abnahme des Cholesterins fanden wir gerade deutlich eine Zunahme des gesamten sowie des freien Anteils des Cholesterins. Die Gewichte sind im diametralen Gegensatz zu der Cholesterinmast stark vermindert, der Wassergehalt ist annähernd normal. Um diese Befunde auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, muß man annehmen, daß bei der Cholesterinbeanspruchung Lipoide, darunter das labile veresterte Cholesterin,

[1] A. a. O.

ausgeschwemmt werden, daß daher prozentual das freie, als primärer Zellbestandteil verankerte Cholesterin ansteigt. Daß aber der Cholesteringehalt nicht unternormale, sondern eher sogar übernormale Werte zeigt, könnte auf zweierlei Ursachen beruhen: einmal besteht die Möglichkeit, daß andere Lipoide, in erster Reihe könnten die Phosphatide in noch stärkerem Maße eliminiert werden und so der prozentische Anteil der Sterine gesteigert sein, zum anderen könnte unser Befund als Zeichen einer vermehrten Cholesterinsynthese angesehen werden. Diese Synthese ist ja an und für sich im tierischen Körper möglich und wird von einer Reihe von Autoren[1] in der Nebenniere lokalisiert.

Auf Grund unserer Fütterungsversuche können wir also sagen, daß nach Cholesterinmast das Cholesterin, das von den Herbivoren nur schlecht ausgeschieden wird — ein Abbau kommt wohl auch kaum in Frage —, in den verschiedenen Depots gespeichert wird. In erster Linie ist dabei an das Depotfett, das Knochenmark und die Haut zu denken. Die Erhöhung des Cholesteringehaltes von Leber, Nebenniere und Milz ist weniger als ein Speicherungs- als ein Verarbeitungsvorgang aufzufassen. Wird der Organismus des Herbivoren mit Neutralfett überschwemmt, so werden sicherlich aus den am leichtesten zugänglichen Depots: Haut, Milz, Knochenmark, vielleicht Niere, Lipoide mobilisiert; ob dabei noch eine Synthese von Cholesterin in Frage kommt, etwa durch die Nebenniere, können wir nicht behaupten, aber auch nicht absolut von der Hand weisen.

Die Aderlaßlipämie.

Wir sahen also schon bei unseren Fütterungslipämien, daß der Körper im Bedarfsfalle Cholesterin aus bestimmten Depots mobilisieren kann; um aber den Körper in dieser Beziehung noch extremer zu belasten, bedienten wir uns der Aderlaßlipämie. Wir wissen aus einer Reihe von Untersuchungen[2], daß der Organismus seinen Lipoidspiegel mit äußerster Zähigkeit festhält, insbesondere den Cholesterin- und Phosphatidgehalt des Gehirns und der parenchymatösen Organe, ja daß der Lipoidgehalt selbst der verhungerten Tiere noch immer normal ist. Daraus geht allerdings nur hervor, daß die Lipoide eben nicht von dem Organismus als Energiespender, wie Kohlenhydrat und Fett, herangezogen werden, sondern daß ihr Bestand wegen der Wichtigkeit ihrer Funktion gewahrt bleibt. Wie sich aber bei der einseitigen Lipoidbelastung wie bei der Aderlaßlipämie der Organismus verhält, können wir noch nicht aus der Untersuchung von Hungertieren folgern. Auf

[1] *Chauffard, Laroche* und *Grigaut*, Ann. de Tome 8, 1920.
[2] *Beumer*, Deutsch. med. Wochenschr. **6**, 230, 1925.

Grund von Analysen von Organen aderlaßlipämischer Kaninchen wollen wir also die Frage entscheiden, ob die im Blute auftretende Lipoiderhöhung auf eine Synthese im Sinne von *Bloor* und *Bang* oder einer Ausschwemmung aus den Depots (*Sakai* u. a.) zurückzuführen ist. Zu unseren Aderlaßkaninchen wählten wir Tiere im Gewicht von 2100 bis 3650 g, die in gewöhnlicher Weise mit Kartoffeln, Heu, Rüben und Kleie genährt wurden. Die Blutentnahmen geschahen täglich in einer Menge von 25 bis 40 ccm, anfangs aus der Ohrvene, später aus der Cubitalvene und der Jugularis (Tabelle VII).

Wir sahen, daß das Gewicht der Tiere regelmäßig im Verlauf des Versuchs absank; die Lipoide stiegen während des Versuchs bis auf eine gewisse Höhe an, die dann aber durch noch so große Aderlässe kaum überschritten werden konnte. Die Gesamtblutentnahmen waren zum Teil sehr beträchtlich, bis zu 800 ccm in 5 bis 40 Tagen. Die Tiere wurden nach Beendigung des Versuchs durch Halsschnitt getötet, vereinzelt starben sie an Herzpunktion. Bei zwei Kaninchen, Nr. 27 und 29, untersuchten wir sämtliche Organe. Bei den anderen Tieren, die zum Teil zu anderweitigen Untersuchungen über die Aderlaßlipämie gedient hatten, analysierten wir vor allem nur die Haut, das Gehirn, das Knochenmark und die Nebennieren. Bei Kaninchen Nr. 45, 27 und 29 stellten wir auch vor Beginn des Versuchs den Cholesteringehalt der Haut fest (Tabelle VIII).

Aus der Tabelle geht zunächst hervor, daß bei den meisten Organen der Wassergehalt innerhalb der normalen Grenzen bleibt; bei längerdauernden Lipämien (z. B. bei Tier 45, 5) nimmt der Wassergehalt des Haut- und Knochenmarkes ab. Es scheint also, als ob der durch die Aderlässe bedingte Wasserverlust auf die Dauer nicht von dem Tiere ausgeglichen werden könnte. Auffällig ist das starke Ansteigen des Wassergehaltes der Nebennieren, auch die Werte für den der Bauchspeicheldrüse scheinen über der Norm zu liegen. Vergleichen wir den Cholesteringehalt der Organe gegen Normalzahlen, so finden wir normale Werte bei Herz, Pankreas und Leber. Makroskopisch zeigte sich eine Fettleber als Zeichen der gesteigerten Neutralfettumsetzung. Wir können damit nicht die von *Sakai*[1] wohl auch mit unzureichender Methodik erhobenen Befunde bestätigen, daß bei der Aderlaßlipämie der Cholesteringehalt der Leber abnimmt. Geringe, wenn auch deutliche Abnahmen zeigen Milz und Niere, stärkere überraschenderweise Lunge und Gehirn. Die Abnahme des Cholesterins in der Lunge könnte allerdings sekundärer Natur sein. Wir sehen nämlich stets, daß trotz Ausblutens des Tieres die Lungen als einziges Organ noch blutüberfüllt sind. Man kann sich nun vorstellen, daß bei der hochgradigen Anämie

[1] A. a. O.

Tabelle VII. Gewicht, entnommene Blutmenge und Plasmalipoidgehalt der aderlaßlipämischen Kaninchen.

Nr.	Entnommene Blutmenge ccm	Gewicht g	Cholesterin mg-%	Phosphatid mg-%	Fettsäure mg-%	
1	130	2650	48,1	88,1	134,5	Anfangswert
		2480	102,5	141,7	303,0	Schlußwert
2	145	3650	64,1	94,8	164.7	Anfangswert
		3450	158,2	173,6	379,1	Schlußwert
3	150	3200	47,7	108,1	131,1	Anfangswert
		2800	166,7	234,7	291,7	Schlußwert
5	über 500					
6	„ 500					
33	150	2630	81,1	116,2	181,0	Anfangswert
		2320	100,8	201,7	555,0	Schlußwert
34	160	2400	51,0	108,8	214,0	Anfangswert
		2360	132,9	296,8	444,0	Schlußwert
35	130	2520	51,8	118,3	100,0	Anfangswert
		2460	100,0	328,9	454.0	Schlußwert
27	420	2520	38,3	83,2	210,0	Anfangswert
		2170	95,0	392.0	428,0	Schlußwert
29	450	3200	39,0	92,5	267,0	Anfangswert
		2800	127,0	312,0	450,0	Schlußwert
37	440	3200	48,5	93.2	133,0	Anfangswert
		2820	140,5	236,9	315,0	Schlußwert
38	400	2700	71,4	153,8	171,0	Anfangswert
		2400	81,7	171,0	363,0	Schlußwert
39	400	2500	51,7	112,9	168,0	Anfangswert
		2100	105,1	152,1	187,0	Schlußwert
42	über 600	3000	53,0	152,0	220,0	Anfangswert
		2460	132,0	428,0	622,0	Schlußwert
45	„ 600	2550	—	192,0	—	Anfangswert
		2070	81,0	440,0	614,0	Schlußwert
7	30	—	—	—	—	—

Tabelle VIII. Die Cholesterinwerte der Organe aderlaßlipämischer Kaninchen.

Nr.	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamtcholesterin
		Leber.		
45	75,8	232,6	959,5	25,3
27	75,2	230,2	928,0	21,2
29	76,3	257,3	1080,0	12,4
		Haut.		
45	64,8	85,1	241,6	—
27	74,1	68,1	262,8	—
29	69,8	73,2	235,7	—
33	—	125,7	—	—
38	—	44,3	—	—
1	62,8	52,7	155,1	—
2	—	67,1	—	—
5	64,0	98,5	273,6	—
6	—	52,2	—	—
34	—	86,9	—	—
37	—	64,4	—	—
39	—	74,6	—	—
7	—	140,0	—	7,2
3	—	42,5	—	8,6
Mittel:	65,9	76,8	233,2	7,9

Bei Kaninchen Nr. 45, 27, 29 ist der Wasser- sowie Cholesteringehalt der Haut schon vor dem Versuche festgestellt worden. Siehe Tabelle II.

		Herz.		
27	82,9	106,8	620,9	—
29	8,81	110,8	608,8	—

Nr.	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz
		Lunge.	
—	—	—	—
82,8	152,7	880,0	—
81,9	152,8	844,2	—
		Gehirn.	
82,5	1,35	7,7	—
84,8	1,11	7,3	—
82,4	1,58	9,0	—
—	1,13	—	—
—	1,15	—	—
—	1,15	—	—
—	1,47	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	1,06	—	—
—	1,47	—	—
—	—	—	—
—	1,18	—	—

Nr.	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz
		Niere.	
—	—	—	—
—	79,1	183,4	898,5
—	79,9	211,2	1050,0
		Knochenmark.	
45	74,5	287,3	1120,0
27	81,9	163,3	964,4
29	76,7	186,4	800,0
38	—	201,1	—
5	—	383,0	—
6	—	331,2	—
37	—	224,4	—
		Pankreas.	
27	79,6	141,0	680,4
29	72,8	—	—
		Milz.	
27	82,1	147,0	824,8
29	81,8	159,6	877,0

Nebenniere.

Nr.	Gewicht g	Wasser %	g-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	g-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamtcholesterin
27	0,3168	80,5	2,47	12,67	10,8
29	0,3060	81,2	1,21	6,12	9,1
45	0,432	82,0	1,56	8,36	15,4
37	0,6791	—	1,28	—	—
3	0,2620	—	2,24	—	—
5	0,8321	—	2,09	—	—
2	0,3073	—	2,34	—	—
38	0,4193	—	1,05	—	—
6	0,6047	—	1,81	—	—

nach Aderlässen die Lungen viel weniger rote Blutkörperchen, die ja ziemlich cholesterinreich sind, enthalten als unter normalen Verhältnissen. Vielleicht könnte man für diese Anschauung noch ins Feld führen, daß bei der Aderlaßlipämie das freie Cholesterin in den Lungen niedriger ist als in der Norm, da ja das Cholesterin in den Erythrocyten fast ganz unverestert ist[1].

Weitaus am stärksten hat bei den von uns untersuchten Organen wohl die Haut an Cholesterin abgenommen. Es geht daraus hervor, daß die Haut nicht nur als Speicher für die Lipoide dient, sondern daß sie auch sehr leicht und ausgiebig Cholesterin an den Organismus bei Bedarf abgibt, daß das Integument also nicht nur eine exkretorische Fähigkeit für die Sterine hat[2]. Die Befunde bei den Nebennieren zeigen wiederum einige Besonderheiten. Daß der Wassergehalt zunimmt, möchten wir auf eine gegenseitige Verschiebung der Lipoidkonzentrationen beziehen. Die Gewichte der Nebennieren sind bei kurzdauernden Versuchen deutlich erniedrigt, bei längerdauernden normal oder zum Teil weit über die Norm erhöht: die Cholesterinwerte sind erheblich erniedrigt, wenn auch bei weitem nicht so sehr wie bei den Infektionskrankheiten. Der freie Anteil der Sterine ist gestiegen. Letztere Tatsache möchten wir, wie schon oben aufgeführt, so deuten, daß das freie Cholesterin als primärer Zellbestandteil stabil verankert ist und daher beim Absinken der Ester relativ ansteigt. Die Gewichtsschwankung legt uns die Vermutung nahe, daß bei geringeren Belastungen des Organismus ein Teil der Lipoide ausgeschwemmt wird, daß infolgedessen also das Gewicht sinkt, daß dann aber nach längeren Einwirkungen eine Steuerungstätigkeit eintritt, was sich in einer Art von Arbeitshypertrophie ausdrückt, daher das erneute Ansteigen der Gewichte. Ob diese Hypothese stimmt, ließe sich schließlich nur aus histologischen Untersuchungen feststellen. Daß aber die Nebenniere trotz ihres hohen Cholesterinreichtums nicht als rein passives Lipoiddepot im Sinne von *Aschoff*, *Landau*[3] funktioniert, geht schon aus ihrer Kleinheit im Verhältnis zum Gesamtgewicht hervor.

Einen im ersten Augenblick überraschenden Befund bieten die Analysen des Knochenmarks. Es zeigen sich hier durchweg Erhöhungen des Cholesteringehalts; bei Tieren, z. B. Nr. 27 und 29, die nur kürzere Zeit eine Lipämie durchmachten, haben sie bescheidenes Ausmaß, bei anderen Tieren, die viel mehr Aderlässe bekommen hatten, z. B. Kaninchen Nr. 45, finden sich Steigerungen weit über das Doppelte

[1] *Wacker* und *Hueck*, a. a. O

[2] *Röhmann*, Hofmeisters Beitr. **5**, 110, 1904; *Leubuscher*, Kongr. f. inn. Med. 1899; *Rosenfeld*, Zentrabl. f. inn. Med. Nr. 40, 1906.

[3] *Aschoff*, Beitr. z. pathol. Anat. **47**, 1910; *Landau*, Deutsche med. Wochenschr. **12**, Nr. 1, 1913.

der Norm. Freilich sind auch hier starke individuelle Verschiedenheiten, und auch hier geht durchaus nicht die Organveränderung mit der Dauer des Versuchs parallel. Makroskopisch fand sich eine rötliche Verfärbung des gelblichen Fettmarkes der langen Röhrenknochen, mikroskopisch zeigt sich deutlich eine mehr oder weniger hochgradige Umwandlung des gelben in rotes Knochenmark, eine Tatsache, die in der menschlichen Pathologie für chronische Anämien ganz bekannt ist[1]. Das Ansteigen des Cholesteringehalts im Knochenmark führen wir also auf das verstärkte Auftreten von kernhaltigen Blutzellen zurück. Für unsere Anschauung, das Ansteigen des Cholesterins des Knochenmarkes mit der Umwandlung in ein erythropoetisches Organ zusammenzubringen, könnte man noch die *Glikin*sche Beobachtung[2] anführen, daß bei neugeborenen Tieren der Phosphatidgehalt ziemlich hoch ist, daß er aber in der Folgezeit parallel mit der Umwandlung des roten in gelbes Knochenmark ziemlich rasch abnimmt.

Wir können also zusammenhängend an Hand unserer Untersuchungen über die Aderlaßlipämien aussagen, daß nicht nur das Neutralfett, sondern auch das Cholesterin aus den Depots bei diesem Zustand ausgeschwemmt wird. Als solche Cholesterindepots kommen in erster Linie die Fettlager in der Subkutis sowie im Mesenterium in Frage; stark ist ebenfalls die Abnahme in der Haut. Doch auch der Cholesteringehalt der parenchymatösen Organe sowie des Gehirns, die sonst mit äußerster Zähigkeit den Lipoidgehalt festhalten, nimmt deutlich ab. Das Ansteigen des Cholesteringehalts im Knochenmark sowie die stärkere Abnahme in den Lungen erklären wir nur als sekundäre Erscheinung infolge der hochgradigen Anämie bzw. ihrer Folgen. Ob eine Synthese des Cholesterins noch nebenbei eine Rolle spielt, können wir aus unseren Versuchen nicht sagen. Eine Steuerungs- bzw. Verarbeitungstätigkeit des Organismus macht sich ja deutlich erkennbar, einmal in der Fettleber und in dem Hochbleiben der Cholesterinwerte dieses Organs, zum anderen in dem nur mäßigen Absinken des Cholesteringehalts der lipoidreichen Nebennieren und ihrem Gewichtsanstieg bei sehr langdauernden Versuchen.

Die Pneumoniefälle.

In zwei Fällen hatten wir Gelegenheit, eine Pneumonie bei Kaninchen zu beobachten. Klinisch bemerkten wir eine beschleunigte Atmung und ein starkes Absinken des Körpergewichts. Autoptisch fand sich in beiden Fällen eine typische Bronchopneumonie. Während *Grigaut*,

[1] *Morawitz* und *Blumenthal*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **92**, 1909.
[2] *Glikin*, diese Zeitschr. **4**, 235, 1907.

Henes, *G. Stern*[1] bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei Typhus und Pneumonie, beim Menschen fanden, daß bei schweren Infektionen nach einer Verminderung des Blutcholesterins dieses erst wieder im Stadium der Rekonvaleszenz anstieg und sie diesen typischen Verlauf auf einen erhöhten Bedarf an Cholesterin während dieser Krankheit zurückführten, stellten wir bei unseren beiden Tieren, denen wir noch zweimal kurz vor dem Tode Blut entnahmen, ein starkes Emporgehen der Lipoide fest, von denen weitaus am stärksten das Cholesterin beteiligt war.

Tabelle IX.

Die Lipoidveränderungen im Plasma pneumoniekranker Kaninchen.

Beobachtungstag	Nr. 36			Nr. 24		
	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure
1.	25,1	54,0	190,9	31,3	85,0	230,8
3.	—	—	—	62,3	100,0	260,8
4.	48,1	120,0	275,8		gestorben	
6.		gestorben				
Anfangsgew.		2400 g			2700 g	
Endgewicht		1850 g			2300 g	

Der Gegensatz zwischen unseren Beobachtungen und denen der französischen Autoren kann verschiedene Ursachen haben. Einmal ging die Infektion der Patienten der obengenannten Autoren in Heilung über, und es könnte daher der Fall sein, daß aus einer hypocholesterinen Phase, wie sie z. B. bei Kaninchen Nr. 36 angedeutet ist, prämortal ein starkes Ansteigen der Lipoide erfolgt, zum anderen wäre aber auch daran zu denken, daß infolge der hochgradigen Wasserverarmung (siehe Gewichtssturz) eine Eindickung des Blutes ein Emporgehen der Lipoide vorgetäuscht hätte. Daß das Cholesterin etwas mit der Infektion zu tun hat, geht aus einer Reihe von Versuchen hervor. So konnten z. B. *Leupold* und *Bogendorfer*[2], ferner auch *Beumer* zeigen, daß mit Cholesterin gefütterte Tiere eine erhöhte Resistenz gegen Pneumococceninfektion und Diphtherietoxinvergiftungen aufweisen. Daß schließlich das Cholesterin gewisse Schutzwirkungen gegen saponinartige Substanzen aus den Bakterienleibern hat, ist nach den Erfahrungen über die entgiftende Funktion des Cholesterins gegenüber hämolytischen Substanzen durchaus plausibel.

[1] *Grigaut*, Le cycle de la cholesterinemie. Paris, Steinheil. Zitiert nach *Bürger*; *Henes*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 122, 1923; *G. Stern*, Zeitschr. f. Kinderheilkde. **25**, 129, 1920.

[2] *Leupold* und *Bogendörfer*, Deutsch. klin. Med. **140**, 125, 1922; *Beumer*, Zeitschr. f. Kinderheilkde. **35**, 298, 1923.

Tabelle X.

Die Cholesterinwerte der Organe von Kaninchen, die an Pneumonie starben.

Nr.	Haut*			Lunge		
	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	Wasser %	%-mg Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	%-mg Cholesterin bezogen auf trockene Substanz
24	66,0	132,0	388,2	82,0	288,0	1576
36	66,0	132,0	388,2	81,5	295,9	1491

* Ist vor der Erkrankung untersucht. Siehe Tabelle II.

Nr.	Leber			Nebenniere			
	Wasser %	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	Wasser %	g-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	g-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester v. Gesamtcholesterin
24	68,4	200,6	928,7	68,0	0,984	3,07	38,0
36	66,9	220,3	953,6	66,5	0,494	1,52	45,1

Niere, Gehirn, Milz haben normale Werte (siehe Tabelle II).

Der Wassergehalt der von uns untersuchten Organe liegt innerhalb der physiologischen Grenzen; doch müssen wir eine Wasserverarmung der Pneumonietiere annehmen, da es uns nicht angängig erscheint, den Gewichtssturz durch Gewebseinschmelzung allein zu erklären, und der Organismus ja noch genügend Wasserspeicher, die von uns nicht untersucht waren, zur Verfügung hatte, z. B. in der Muskulatur und im Subkutangewebe. Die Organe liegen mit ihrem Cholesteringehalt wohl noch im Bereich der Norm, wenn auch wohl zum Teil an der unteren Grenze, wie z. B. die Leber, Niere. Der Cholesteringehalt der Lungen scheint etwas erhöht zu sein, der veresterte Anteil etwas niedrig, zwei Befunde, die wir mit der entzündlichen Stauung und der Anhäufung von weißen Blutkörperchen erklären möchten, da diese ja fast nur unverestertes Cholesterin enthalten. Außerdem zeigt nur das freie Cholesterin Schutzwirkung. Deutlich ist die Abnahme der Lipoidwerte der Haut, zumal die Normalwerte an den gleichen Tieren gewonnen waren, und zum anderen in der Nebenniere, wo sie schon von einer Reihe von Autoren bei septischen und anderweitig infektiösen Prozessen in der menschlichen Pathologie gefunden worden ist[1]. Wir fanden in diesem Organ vor allem ein rapides Absinken des gebundenen Sterinanteiles, so daß man beinahe von einem Estersturz sprechen könnte. Wir möchten zusammenfassend aussagen, daß bei einer Pneumonie ein

[1] *Landau* und *McNee*, Beitr. z. pathol. Anat. 58, 667, 1914.

beträchtlicher Teil Sterin verbraucht wird, der teilweise oder ganz aus den am leichtesten zugänglichen Depots mobilisiert wird. Darüber, wie sich dieser Mehrverbrauch an Lipoiden äußert, ob das Cholesterin als entgiftendes Agens funktioniert oder ob es zu einem erhöhten Zellenaufbau, z. B. von weißen Blutkörperchen, gebraucht wird, können wir aus unseren Organuntersuchungen keine Aufklärung gewinnen. Wir können uns aber nicht *Grigauts*[1] Ansicht anschließen, daß die Cholesterinämie bei Infektionskrankheiten ausschließlich von dem erhöhten Zellzerfall herrührt.

Die avitaminotische Lipämie der Tauben.

Ganz abseitig ist das Verhalten der Lipoide bei der Avitaminose der Reistauben, indem im Gegensatz zu allen anderen pathologischen wie physiologischen Lipämien das Cholesterin und das Neutralfett ansteigt und das Lecithin absinkt (*Schmitz* und *Reiss*[2], *Schmitz* und *Milbradt*). Es bestehen gewisse Parallelen zur diabetischen Lipämie. Konnte doch *Collazo*[3] Hyperglykämie bei der Avitaminose nachweisen und zeigen, daß in diesem Organismus Zuckergaben sehr viel längere Steigerung hervorrufen als in der Norm, als Zeichen des herabgesetzten Abbaues. *Bickel* und *Collazo*[4] vermochten durch Insulininjektion das klinische Zustandsbild der Avitaminose weitgehend zu bessern. Daß die Leber und die Muskulatur abnorm arm an Glykogen sind, geht aus den Untersuchungen von *Rubino* und *Collazo*[5], ferner von *Pugliese* hervor. Trotzdem *Bickel* keine Ketonkörper im Blute avitaminöser Tiere feststellen konnte, kann man doch aus der Tatsache, daß *Ciaccio*[6] bei B-avitaminotischen Tauben durch Gaben von Natriumbicarbonat und Kalkwasser eine bedeutend längere Lebensdauer erzielte, schließen, daß bei dieser Stoffwechselstörung eine Azidosis vorliegt. Daß sich im avitaminösen Körper Fett und Kohlenhydrat nicht im gewohnten Maße vertreten können[7], ist dadurch bedingt, daß die Kohlenhydratbildung aus Fett eben sehr erschwert ist. Hierin ist eine weitgehende Parallele zur diabetischen Lipämie gegeben. Daß aber die avitaminöse Lipämie noch ihre weitgehenden Besonderheiten hat, soll durchaus nicht übersehen werden: was bei einer so vielgestaltigen Krankheit wie der Beriberi, die die Atrophie und die Degeneration der verschiedensten Organe mit sich bringt, durch deren Ausfall das Krankheitsbild weitgehendst modifiziert wird, nicht verwunderlich ist. Über die Taubenberiberi existieren eine Reihe von Arbeiten aus dem *Embden*schen Institut von *Lawaczek* und *Hotta*, die fanden, daß der Cholesteringehalt[8]

---

[1] A. a. O.

[2] *Schmitz* und *Reiss*, diese Zeitschr. **183**, 328, 1927.

[3] *Collazo*, ebendaselbst **134**, 194, 1922; **136**, 278, 1922; **136**, 26, 1923.

[4] *Bickel* und *Collazo*, Deutsche med. Wochenschr. **45**, 1923.

[5] *Rubino* und *Collazo*, diese Zeitschr. **140**, 258, 1923; *Pugliese*, Arch. di sci. Biol. **12**, 251, 1928.

[6] *Ciaccio*, Arch. Ital. d. Biol. **72**, 1, 1918.

[7] *Asada*, diese Zeitschr. **139**, 234, 1923.

[8] *Lawaczek*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**, 229, 1923; *Hotta*, ebendaselbst **136**, 1, 1924.

der von ihnen untersuchten Organe bei der Avitaminose zunahm. In Ergänzung dieser Untersuchung durch Feststellung des Phosphatidgehalts der Organe machten wir den Versuch, das entgegengesetzte Verhalten von Cholesterin und Lecithin zu erklären. Wir unternahmen zu diesem Zwecke einen Taubenversuch, und zwar fütterten wir vier Tauben in normaler Weise, vier Tauben im Gewicht von 300 bis 400 g mit Korn für Korn verlesenem, poliertem Reis. Um auch die letzten Vitaminreste zu entfernen, wurde der Reis bei 140° 3 Stunden lang sterilisiert. Um den Gewichtssturz möglichst aufzuschieben und da, wie schon aus unseren Versuchen bekannt war, die Tauben bald sehr ungern dieses Futter fressen und das Bild der Inanition die Avitaminose verdeckt, wurden von Anfang an den Reistauben zweimal täglich etwa 7 g Reis manuell in den Kropf gegeben. Wasser wurde in beliebiger Menge gereicht. Damit die Tiere nicht ihren eigenen Kot fraßen, wurde dieser täglich entfernt. Das Gewicht der Tiere wurde alle 3 Tage kontrolliert. Die Blutentnahmen geschahen am Anfang des Versuchs, dann nach 2, 3, 4 und 5 Wochen. Nach Einsetzen der ersten avitaminotischen Symptome wurden die Tiere mehrmals täglich aufgescheucht und umhergejagt, um dadurch das Krankheitsbild noch zu verstärken.

Der Krankheitsverlauf der Tiere war folgender: Ungefähr vom 10. Tage fing das Gewicht an zu sinken; bald darauf traten auch die ersten anderweitigen krankhaften Erscheinungen auf, indem die Tiere apathisch mit gesträubtem Gefieder dasaßen. Dieser Zustand besserte sich um den 17. Tag wieder und hielt einige Tage an bis ungefähr zum 21. Versuchstag. Ähnliche, wenn auch kürzere scheinbare Erholungen im klinischen Bilde wurden um den 25. und 30. Versuchstag beobachtet. Wir gehen wohl nicht fehl, dies als Spontanremission zu deuten, da es bei unserer Versuchsanordnung als ganz ausgeschlossen gelten darf, daß die Tiere irgendwie in der Zwischenzeit in einer Form Vitamine zugeführt bekommen haben konnten. Von anderer Seite sind diese Remissionen bei Tauben sogar bei synthetischer Kost beobachtet worden[1]. Vom 31. Tage ab verschlechterte sich das klinische Bild der Tauben rapide. Es stellte sich jetzt bald stärkere Apathie ein, sowie deutliche Ataxie, die schließlich in völlige Hilflosigkeit mit Krämpfen und Opisthotonus überging. Zwischen dem 36. und 38. Versuchstage mußten dann die Tauben im Stadium der allerschwersten rotatorischen und spastischen Krämpfe getötet werden. Die Organe wurden in der oben beschriebenen Weise verarbeitet. Durchfälle beobachteten wir, wie wir es von früheren Versuchen zu sehen gewohnt waren, diesmal nicht; wir führen das darauf zurück, daß der sterilisierte Reis viel besser verträglich für die Tiere war (Tabelle XI und XII).

Aus den Blutwerten geht hervor, daß das Neutralfett in der Fettsäurenfraktion relativ rasch ansteigt, da die Phosphatide nicht mit zunahmen, sondern ungefähr sich auf der anfänglichen Höhe hielten.

[1] *Kon*, Biochem. Journ. **21**, 834, 1927.

Tabelle XI.

Die Lipoidkonzentration im Plasma von Normaltauben.

Versuchstag	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure
	Nr. 5. Männlich.			Nr. 6. Männlich.		
1.	200,0	496,0	326,0	243,2	566,0	328,5
15.	183,8	467,0	326,0	210,2	543,5	394,7
45.	194,8	465,0	307,8	243,7	537,5	307,8
Anfangsgew.		360 g			220 g	
Endgewicht		380 g			260 g	
	Nr. 7. Männlich.			Nr. 8. Männlich.		
1.	224,4	490,0	357,0	211,4	482,0	416,7
15.	210,2	496,0	411,1	236,6	448,0	433,3
45.	200,0	512,5	431,6	236,9	510,0	410,6
Anfangsgew.		280 g			420 g	
Endgewicht		310 g			450 g	

Tabelle XII.

Die Lipoidkonzentration im Plasma von Reistauben.

Versuchstag	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure	Cholesterin	Phosphatid	Fettsäure
	Nr. 1. Männlich.			Nr. 2. Männlich.		
1.	209,0	463,0	275,0	178,0	498,0	253,4
14.	291,1	466,2	411,3	276,0	482,9	375,9
21.	358,4	337,0	500,0	277,2	452,0	562,5
28.	400,1	357,0	513,5	302,3	482,0	571,0
35.	263,0	212,5	512,0	396,4	242,0	666,5
Anfangsgew.		340 g			360 g	
Endgewicht		230 g			250 g	
	Nr. 3. Männlich.			Nr. 4. Männlich.		
1.	238,4	566,0	274,5	224,1	507,0	394,5
14.	407,9	500,0	468,0	287,8	500,0	555,0
21.	412,1	470,0	500,8	260,3	390,0	557,5
28.	321,3	387,5	588,2	312,2	292,7	587,0
35.	423,0	378,3	555,0	357,2	231,0	606,0
38.	375,0	300,0	454,5			
Anfangsgew.		350 g			400 g	
Endgewicht		240 g			250 g	

In der dritten Woche fingen auch die Phosphatide zu fallen an, besonders bei Taube Nr. 4 und 1. Trotzdem stiegen die Fettsäuren noch weiter, was darauf hindeutet, daß der Umlauf der Neutralfette sich noch weiter erhöhte. Am 28. Tage konstatierten wir vereinzelt einen Wiederanstieg der Phosphatide, eine Tatsache, die wir wiederholt schon in früheren Versuchen beobachteten: sie verlief wie auch sonst parallel einer klinischen Remission. Bei der letzten Blutentnahme am 35. Versuchstag fanden wir entsprechend dem klinischen Krankheitsbild einen Sturz der Phosphatide, wogegen das Neutralfett noch immer

angestiegen war. Bei Taube Nr. 3 hatten wir Gelegenheit, im Stadium der schwersten Krämpfe am 38. Tage das Blut zu analysieren und stellten hier das rapide Absinken aller Lipoidfraktionen, auch der Fettsäuren fest. Das Cholesterin zeigte von Anfang an die Tendenz zum stetigen Anstieg, sank jedoch bei Taube Nr. 1 und 3 kurz ante exitum ebenfalls scharf ab. Wir gehen wohl nicht in der Annahme fehl, daß das Ansteigen des Cholesterins aus einem erhöhten Zellzerfall herrührt und nicht aus einem mangelhaften Abbau und daß dieser Anstieg nur ein sekundärer Vorgang ist, da die Cholesterinschwankung des Blutes durchaus nicht konform mit dem klinischen Bilde ging. Die primäre Störung im Lipoidstoffwechsel scheint bei den Phosphatiden zu liegen, da wir bei diesem wie auch bei früheren Versuchen stets beobachten konnten, daß parallel dem Absinken des Lecithins sich der Zustand der Taube verschlechterte und sich umgekehrt besserte, falls im Blute eine Remission erfolgte. Dieser Befund steht in gutem Einklang zu der Annahme von *Schmitz* und *Hiraoka*[1], daß eine die Beriberi in weitgehendstem Maße beeinflussende Stoffwechselstörung die gestörte Phosphatidsynthese ist (Tabelle XIII).

Aus der Tabelle geht hervor, daß der Wassergehalt weitaus am stärksten zunimmt in der Haut um 24,9 %, in der Muskulatur um 4,66 %, in der Niere um 3,08 %, in den anderen Organen weniger. Vergleicht man die Organgewichte gegen die Norm, so sieht man, daß mit Ausnahme der bekannten Nebennierenhypertrophie[2] die anderen Organe stark an Gewicht verloren, am meisten die Leber, und zwar 27,7 %, die Lunge 18,6 %, die Niere 9,5 %, nicht sank in diesem Versuch das Gehirngewicht ab; vergleicht man jedoch die Gewichte der Trockensubstanzen miteinander, so findet man, daß auch die Gehirne um fast 2 % abnahmen. Am stärksten ist also die Leber betroffen, am wenigsten das Gehirn von den von uns untersuchten Organen.

Bei den von uns in der oben beschriebenen Weise untersuchten Organen stellten wir den Cholesterin-, Phosphatid- und Gesamtphosphorgehalt fest, und errechneten dann den Prozentsatz des ätherlöslichen Phosphors in Gesamtphosphor, sowie den lipozytischen Quotienten, wobei wir unter lipozytischem Quotienten im Sinne von *Brinkmann* das Verhältnis von Phosphatiden zu Cholesterin verstanden. Am niedrigsten ist in der Norm der lipozytische Quotient bei Organen, die vom Ectoderm abstammen, wie Haut und Gehirn; viel höher, aber innerhalb sehr enger Grenzen schwankend, ist der Koeffizient der parenchymatösen Organe, die genetisch vom Entoderm abstammen oder zum mindesten doch wie die Niere epithelial differenziert sind; weitaus am höchsten

[1] *Schmitz* und *Hiraoka*, diese Zeitschr. **193**, 1, 1928.
[2] A. a. O.

Tabelle XIII.

Die Organgewichte und der Wassergehalt der Organe von Normaltauben.

Nr.	Nebennierengewicht	Gehirn		Leber		Nieren		Lunge		Muskulatur	Haut
		Wasser	Gewicht	Wasser	Gewicht	Wasser	Gewicht	Wasser	Gewicht	Wasser	Wasser
	mg	%	g	%	g	%	g	%	g	%	%
5	28	81,9	1,86	73,7	6,59	79,1	1,66	81,7	2,55	74,5	49,9
6	21	81,5	2,24	72,7	7,44	76,7	1,93	76,4	2,20	73,9	47,9
7	30	80,7	2,16	74,9	7,47	76,01	1,91	77,2	3,09	71,3	39,9
8	36	82,4	1,84	71,7	9,43	76,4	1,75	77,8	3,05	72,3	49,5
Mittel:	29	81,6	2,02	73,3	7,71	77,1	1,81	78,3	2,97	73,0	46,9

Tabelle XIV.

Die Organgewichte und der Wassergehalt der Organe von Reistauben.

Nr.	Nebennierengewicht	Gehirn		Leber		Nieren		Lunge		Muskulatur	Haut
		Wasser	Gewicht	Wasser	Gewicht	Wasser	Gewicht	Wasser	Gewicht	Wasser	Wasser
	mg	%	g	%	g	%	g	%	g	%	%
1	57	84,6	2,14	75,9	6,36	80,0	1,76	78,4	1,99	79,0	72,6
2	39	84,5	1,76	71,5	5,99	79,6	1,50	79,7	2,85	72,2	78,4
3	72	81,4	2,11	72,6	4,74	78,8	1,60	78,4	1,87	75,4	70,0
4	57	82,9	2,25	74,6	4,60	79,6	1,89	80,4	2,96	78,9	69,2
Mittel:	56	83,1	2,06	73,7	5,42	79,5	1,64	79,2	2,42	76,4	67,5
Veränderungen gegen die Norm:											
	+ 39 %	1,78		+ 0,68	— 27,7	+ 3,08	— 9,5	+ 1,15	— 18,6	+ 4,66	+ 24,9

Tabelle XV.

Der Lipoid- sowie Gesamtphosphorgehalt der Organe von Normaltauben.

Nr.	mg-% Cholesterin		% Ester v. Gesamtcholesterin	g-% Phosphatid		mg-% Gesamtphosphor		Lipozytischer Quotient	Ätherlöslicher Phosphor
	bezogen a. feuchte Substanz	bezogen a. trockene Substanz		bezogen a. feuchte Substanz	bezogen a. trockene Substanz	bezogen a. feuchte Substanz	bezogen a. trockene Substanz		%
				1. Niere.					
5	355,4	1700,0		3,255	15,56	277,1	1326,0	9,16	47,0
6	356,2	1529,0		3,910	16,80	333,4	1425,0	10,9	46,7
7	389,4	1622,0		3,510	15,50	282,6	1176,0	10,01	49,3
8	346,0	1466,0		4,280	18,13	292,3	1239,0	12,3	58,6
Mittel:	364,3	1579,0		3,739	16,51	296,4	1292,0	10,34	50,4
				2. Leber.					
5	330,6	1252	27,5	3,948	14,95	291,9	1106,0	11,9	54,1
6	316,5	1155	28,8	3,498	12,76	290,9	1062,0	11,05	47,8
7	302,6	1206	18,9	3,92	13,11	279,2	1112,0	10,87	46,8
8	316,4	1114	20,3	3,151	11,09	284,8	1003,0	9,96	44,8
Mittel:	316,5	1182	23,9	3,471	12,98	286,7	1071,0	10,95	48,4
				3. Lunge.					
5	286,6	1457,0		3,630	19,83	251,1	1372,0	12,62	57,2
6	374,7	1588,0		3,595	15,23	253,6	1074,0	9,59	56,7
7	340,8	1495,0		3,93	15,31	317,3	1391,0	10,55	42,1
8	364,5	1641,0		3,556	16,01	285,7	1288,0	9,75	49,8
Mittel:	341,7	1545,0		3,543	17,59	276,9	1281,0	10,63	51,5
				4. Gehirn.					
5	1201	6640,0		4,68	25,86	294,3	1626,0	3,89	74,6
6	1234	7210,0		4,714	25,48	300,9	1626,0	3,53	77,4
7	1441	7470,0		4,82	24,97	292,9	1518,0	3,35	73,7
8	1253	7122,0		5,27	29,35	270,9	1533,0	4,19	73,7
Mittel:	1307	7110,0		4,87	26,42	289,8	1576,0	3,97	71,6
				5. Haut.					
5	251,5	490,3	9,96	7,983	1,593	122,5	244,5	3,17	26,1
6	220,9	422,1	15,3	0,988	1,897	120,3	230,9	4,47	32,9
7	240,4	400,0	17,4	0,801	1,33	151,0	251,2	3,33	21,2
8	229,4	434,4	20,0	0,778	1,539	135,6	268,5	3,39	22,9
Mittel:	230,6	436,7	15,7	0,841	1,591	132,4	248,8	3,59	25,8
				6. Muskulatur.					
5	63,5	249,0		2,978	11,68	308,4	1209,0	47,0	38.6
6	13,6	281,9		2,978	11,41	322,7	1236,0	40,5	36,9
7	70,5	245,7		2,755	9,675	313,7	1093,0	39,0	35,1
8	63,4	228,9		2,758	9,955	300,9	1086,0	43,5	36,6
Mittel:	67,8	251,4		2,867	10,68	311,4	1156,0	42,5	36,8

Tabelle XVI.

Der Lipoid- sowie Gesamtphosphorgehalt der Organe von Reistauben.

Nr.	mg-% Cholesterin		% Ester vom Gesamtcholesterin	g-% Phosphatid		mg-% Gesamtphosphor		Lipozytischer Quotient	Ätherlöslicher Phosphor %
	bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz		bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz	bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz		
				1. Niere.					
1	465,1	2325,0		3,187	15,93	336,7	1683,0	6,85	37,9
2	538,4	2576,0		2,603	12,45	346,1	1696,0	4,85	30,01
3	476,1	2256,0		3,168	14,9	359,7	1697,0	6,87	35,2
4	466,6	2777,0		2,85	13,98	324,9	1592,0	6,11	35,1
Mittel:	481,6	2359,0		2,950	14,32	341,9	1647,0	6,17	34,6
Veränderungen gegen die Norm:			+ 32,2		— 25,1		+ 15,3	— 40,3	— 31,3
				2. Leber.					
1	534,5	2218	47,9	2,101	8,74	304,4	1236,0	3,93	27,6
2	532,8	1860	47,1	2,929	10,27	341,1	1176,0	5,49	31,5
3	424,5	1570	36,1	2,94	11,57	283,4	1034,0	6,92	41,5
4	558,2	2190	40,5	2,281	8,88	343,6	1313,0	4,09	26,5
Mittel:	512,5	1959		2,563	9,86	318,1	1189,0	5,11	31,8
Veränderungen gegen die Norm:			+ 61,9		— 27,8		+ 11,2	— 46,7	— 34,3
				3. Lunge.					
1	221,3	1023,0		2,267	10,47	332,1	1538,0	10,24	27,1
2	205,9	1014,0		2,18	10,54	352,6	1732,0	10,59	25,8
3	232,4	1076,0		2,421	11,35	354,3	1640,0	10,42	27,3
4	221,7	1131,0		1,901	9,69	341,2	1741,0	8,58	22,3
Mittel:	220,3	1061,0		2,192	10,51	345,1	1663,0	9,96	28,2
Veränderungen gegen die Norm:			— 20,9		— 42,6		+ 24,6	— 6,63	— 45,2

Tabelle XVI (Fortsetzung).

Nr.	mg-% Cholesterin bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Cholesterin bezogen auf trockene Substanz	% Ester vom Gesamt cholesterin	g-% Phosphatide bezogen auf feuchte Substanz	g-% Phosphatide bezogen auf trockene Substanz	mg-% Gesamtphosphor bezogen auf feuchte Substanz	mg-% Gesamtphosphor bezogen auf trockene Substanz	Lipozytischer Quotient	Ätherlöslicher Phosphor %
				4. Gehirn.					
1	1475,0	9720,0		3,72	24,15	362,4	2353,0	2,52	45,7
2	1666,0	1071,0		4,131	26,64	274,8	1760,0	2,49	47,2
3	1850,0	9950,0		3,901	20,97	341,7	1805,0	2,11	43,9
4	1398,0	8180,0		4,053	23,70	313,7	1734,0	2,89	47,5
Mittel:	1597,0	9640,0		3,951	23,87	323,2	1913,0	2,50	46,1
Veränder. geg. die Norm:		+ 22,2			— 18,9		+ 11,5	— 37,0	— 35,6
				5. Haut.					
1	315,3	1150	25,9	0,877	3,159	165,0	602,2	2,78	22,2
2	387,6	931,0	27,3	0,970	2,397	138,9	333,9	2,57	28,7
3	341,5	1171	20,2	0,869	2,874	152,1	507,0	2,76	22,8
4	335,1	1088	22,7	0,843	2,704	169,5	550,3	2,52	19,9
Mittel:	346,9	1086	24,30	0,843	2,784	456,4	498,4	2,66	23,4
Veränder. geg. die Norm:		+ 50,4			+ 0,28		+ 18,1	— 25,9	— 9,3
				6. Muskulatur.					
1	147,4	703,3		2,803	13,35	351,3	1673,0	19,0	31,9
2	149,9	521,2		2,630	9,45	351,2	1263,0	17,5	29,9
3	142,7	580,1		3,292	13,36	298,7	1214,0	18,0	44,1
4	151,7	719,0		2,77	13,13	303,3	1433,0	18,2	36,5
Mittel:	147,9	630,9		2,874	12,32	326,1	1396,0	18,2	34,6
Veränder. geg. die Norm:		+ 132,8			+ 0,002		+ 4,8	— 57,2	— 3,2

liegt er bei der Muskulatur, einem mesenchymalen Organ. Der Prozentsatz des ätherlöslichen Phosphors im Gesamtphosphor ist weitaus am höchsten im Gehirn, dessen Phosphor vorwiegend aus Phosphatiden besteht. Bei den parenchymatösen Organen liegt er wiederum eng beieinander, während der Prozentsatz des ätherlöslichen Phosphors in der Haut am niedrigsten ist. Der Gesamtphosphorgehalt, bezogen auf die feuchte Substanz, liegt mit Ausnahme der Haut, die erheblich weniger Gesamtphosphor enthält als die anderen von uns untersuchten Organe, innerhalb sehr enger Grenzen (im Mittel zwischen 276 und 311 mg-%). Die Haut hat also nicht nur relativ wenig Phosphor und reichlich Cholesterin, sondern auch die anderen Phosphorfraktionen sind im Verhältnis zu den der anderen Organe sehr klein. Im Gegensatz hierzu steht die Muskulatur mit einem äußerst geringen Cholesterin-, aber hohen Phosphatidgehalt. Vergleichen wir nun diese Organbefunde mit denen, die wir bei der Beriberi machten, so finden wir als konstantestes Symptom der Lipoidveränderungen der Organe ein Ansteigen des Cholesterins. Diese schon von anderen Untersuchern[1] beobachtete Tatsache erfährt nur bei dem Lungenbefund eine Unterbrechung. Hier findet sich eine deutliche Abnahme im Mittel um 20,9%. Wir führen diesen Befund darauf zurück, daß es niemals trotz Ausblutens gelingt, die Lungen blutleer wie die anderen Organe zu bekommen, sondern daß prämortal der rechte Herzventrikel die Blutreste aus dem Körper in die Lungen pumpt. Bei der Beriberi tritt nun, wie das z. B. aus den Untersuchungen von *Nitzescu* und *Cadariu*[2] bekannt ist, eine hochgradige Anämie ein; die Blutkörperchen der Taube sind nun aber sehr cholesterinreich, daher werden wir in der Lunge einer Reistaube trotz vielleicht erhöhten Gewebcholesterins infolge der Anämie weniger Gesamtcholesterin finden als in der Lunge eines Normaltieres. An der Haut und Leber bestimmten wir auch den veresterten Teil des Cholesterins; wir fanden dabei, daß ähnlich wie im Gehirn[3] auch in der Leber und in der Haut die gebundenen Sterine ansteigen, eine Beobachtung, über deren Ursache wir vorläufig noch nichts aussagen können. Vielleicht besteht eine gewisse Parallele in der Zunahme des Gesamtcholesterins und der der Ester. Nicht so konstant wie die Zunahme des Cholesterins ist die Abnahme der Phosphatide, indem nämlich bei zwei Organsystemen, Haut und Muskulatur, der Prozentsatz des ätherlöslichen Phosphors fast völlig normal blieb. Eine Erklärung hierfür könnte darin liegen, daß Haut und Muskulatur besonders hochgradig ein-

[1] *Verzar, Kokes* und *Arvay*, Pflügers Arch. **206**, 666, 1924; *Messerle*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **149**, 103, 1925; *Hotta, Lawaczek*, a. a. O.

[2] *Nitzescu* und *Cadariu*, C. r. des séances de la société de biologie **98**, 1245, 1923.

[3] *Verzar, Kokes* und *Arvay*, a. a. O.

schmelzen, wie es z. B. aus dem Ansteigen des Wasser- und Cholesteringehalts hervorgeht, und daß also bei dem hochgradigen Zellzerfall nicht nur Cholesterin, sondern auch Lecithin frei wird, andererseits besteht aber auch die Möglichkeit, daß das relative Hochbleiben der Phosphatide nur eine Kompensationserscheinung gegenüber dem hohen Ansteigen des Cholesterins darstellt, da ja der Organismus doch ein großes Interesse hat, die Relation Cholesterin zu Phosphatid möglichst lange innezuhalten. Bei den übrigen Organen fanden wir, wie andere Autoren[1] am Gehirn feststellten, einen mehr oder weniger stark verminderten Phosphatidgehalt. Er war am stärksten in der Lunge, wofür auch die Erklärung, die wir für das Abnehmen des Cholesterins haben, paßt. Wir können daher durchaus nicht die Befunde von *Pugliese*[2] bestätigen, der in der Muskulatur wie in der Leber eine Zunahme des anorganischen wie organischen Phosphors um das Zwei- bis Dreifache sah. Vergleicht man nun den lipozytischen Quotienten gegen die Normalzahlen, so sehen wir eine hochgradige Abnahme desselben für alle Organe, weitaus am meisten für die Muskulatur und die Leber. Der Prozentsatz des ätherlöslichen Phosphors im Gesamtphosphor nimmt ebenfalls sehr stark ab, relativ am wenigsten in der Haut und in der Muskulatur. Der Gesamtphosphor wächst in allen Organen deutlich; da wir keine Ursache haben, ein Ansteigen der Phosphagene in der Muskulatur anzunehmen, muß man bei der Abnahme der Phosphatide an eine beträchtliche Vermehrung der übrigen Phosphorfraktionen denken. Es kämen vor allem dabei die Nucleoproteide und der anorganische Phosphor in Betracht. *Bloor*[3] bemerkte das Ansteigen des anorganischen Phosphors sowie anscheinend auch das der Nucleoproteide bei schweren Anämien. *Feigl*[4] konnte bei Inanition und avitaminoseartigen Krankheitsbildern, ebenso wie *Rumpel* und *Knack*[5] bei Infektionskrankheiten und akuter gelber Leberatrophie, das Ansteigen des säurelöslichen Phosphors im Blute konstatieren, und stellten die Frage zur Diskussion, ob bei der Avitaminose die Fähigkeit des intermediären Stoffwechsels herabgesetzt sei, anorganische Phosphate organisch als Zellbausteine einzugliedern. Unseres Erachtens liegt viel näher die Parallele zum Diabetes und der diabetischen Lipämie. Einerseits bestehen doch bei der Beriberi starke diabetische

[1] *Koch* und *Vögtlin*, Bact. lab. of Washington Bull. **103**, 1916; *Ciaccio*, Ann. di clinica medica **10**, 60, 1920; *Naito*, diese Zeitschr. **142**, 385, 1923; *Funk*, Journ. of physiol. Chem. **44**, 51, 1917.

[2] A. a. O.

[3] *Bloor*, a. a. O.

[4] *Feigl*, diese Zeitschr. **81**, 380, 1917; **83**, 218, 1917.

[5] *Rumpel* und *Knack*, Deutsche med. Wochenschr. **42**, 1916; **45**, 1916; **46**, 1916; **47**, 1916.

Symptome, wie Azidosis, Hyperglykämie, Glykogenarmut der Gewebe usw., andererseits ist aber auch bekannt, daß beim Diabetes der anorganische Phosphor sowie die Ausscheidung desselben erhöht ist[1]. Die Abhängigkeit des anorganischen Phosphors vom Zuckerstoffwechsel geht unter anderem auch aus Untersuchungen von *Fiske* hervor[2], nach denen Zucker ebenso wie Insulin[3] den Spiegel der Orthophosphorsäure herabsetzt. Es wäre daher möglich, daß die Zunahme des anorganischen Phosphors in Organen der Beriberitauben auf dem gestörten Kohlenhydratstoffwechsel beruht. Auf einen Nebenbefund möchten wir hier noch hinweisen, den wir bei der Cholesterinextraktion nach *Fex* an den Lebern unserer Reistauben machten. Während bei den gewöhnlichen Ätherextrakten in das Lösungsmittel reichliche Mengen von Gallenfarbstoffen, von deren Identität wir uns mit Hilfe der *Gmelin*schen Probe überzeugten, übergehen, enthielt der Ätherextrakt der Leber von Reistauben nur noch Spuren von Gallenfarbstoff. Die schwere Schädigung der Leber, die z. B. auch aus der *Stepp*schen Beobachtung[4] am Gallenfistelhund, daß bei der Avitaminose keine Galle sezerniert wurde, hervorgeht, scheint auch zu einer primären Schädigung der Gallenfarbstoffbildung in der Leber geführt zu haben.

Überblicken wir nun das Bild in der Taubenavitaminose, so sehen wir in ihr eine Krankheit, bei der an sämtlichen Organen Atrophie und Degeneration auftreten. Nicht nur vermindert sich das Körpergewicht um ein Drittel und mehr infolge hochgradigen Fett- und Muskelschwunds, sondern diese Entartungen treten an allen, selbst den lebenswichtigsten Organen auf.

Es ist daher nicht verwunderlich, daß bei diesen mannigfachen Schädigungen die verschiedensten Funktionsstörungen je nach dem Betroffensein der regulierenden Organe zu finden sind. So sahen z. B. *Göbbels* und *Sperrfeld*[5], daß bei der Avitaminose keine Pepsinsekretion, *Bickel*[6], daß keine Salzsäureausscheidung, *Stepp*, daß keine Gallensekretion stattfindet. Die Gastritiden und Enteritiden kann man sehr gut auf eine Schädigung des Magens bzw. der Darmschleimhaut beziehen. Die Unterwertigkeit der Schilddrüse zeigt sich darin, daß der Thyroideaextrakt avitaminotischer Tauben den Stoffwechsel des Muskels viel weniger erhöht als der Extrakt der normalen Schilddrüse[7]. *Ciaccio*[8] findet eine Erhöhung des Reststickstoffs

[1] *Sokhey* und *Allen*, Biochem. Journ. **18**, 1170, 1924; *Falta* und *Whitney*, Hofmeisters Beitr. **11**, 224, 1908.

[2] *Fiske*, Journ. of biol. Chem. **41**, 1920.

[3] *Wiggelsworth*, *Woodrow*, *Smith* und *Winter*, Journ. of physiol. **57**, 447, 1923.

[4] *Stepp*, Zeitschr. f. Biol. **69**, 514, 1919.

[5] *Göbbels* und *Sperrfeld*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **148**, 290, 1925.

[6] *Bickel*, Klin. Wochenschr. **1**, 110, 1922.

[7] *Verzar* und *Vasarhelvi*, Pflügers Arch. **206**, 675, 1924.

[8] *Ciaccio*, a. a. O.

des Blutes und denkt dabei an eine Nierenschädigung. Die hochgradige Störung des Kohlenhydratstoffwechsels kann man wohl auf die Schädigung der Bauchspeicheldrüse zurückführen, ferner sei auch an die Schädigung der Leber, die sich durch fehlende Gallenabsonderung und Farbstoffbildung äußert, nochmals erinnert. Sehr schwerwiegend ist schließlich der Lipoidstoffwechsel gestört; die Anhäufung des Neutralfettes braucht durchaus nicht nur als reine Transportlipämie gedeutet zu werden, sondern könnte auch aus dem darniederliegenden Phosphatidstoffwechsel und Kohlenhydratstoffwechsel zu erklären sein. Die tiefste Ursache der B-Avitaminose scheint uns aber in einer primär gestörten Oxydationsfähigkeit zu liegen. Der Sauerstoffverbrauch ist herabgesetzt, auch wenn eine kalorisch zureichende Nahrung resorbiert wird[1]. Der Kohlenstoffgehalt ist im Harn avitaminotischer Tiere vermehrt[2] infolge unvollständiger Oxydation. Überlebende Leberzellen lassen nach Zusatz von B-Vitaminen in vitro eine starke Steigerung ihrer oxydativen Fähigkeiten erkennen[3]. Daß infolge der darniederliegenden Oxydationsfähigkeit der Gewebe die Zellatmung hochgradig gestört ist, zeigten *Abderhalden* sowie *Hess* und seine Mitarbeiter[4]. Die Reduktion des *Hopkins*schen Glutathions, eines mit dem Zellstoffwechsel in engster Beziehung stehenden autoxydablen Körpers kommt bei der Avitaminose nicht mehr zustande, desgleichen fehlt anscheinend der *Meyerhof*sche[5] Atmungskörper. Es kommt auf die Dauer schließlich zu einer Protoplasmaeinschmelzung und Kernzerfall.

Der Ursprung des Cholesterins in den Organen könnte entweder endogen oder exogen sein. Die Nahrungszufuhr kann bei weitem nicht das Anwachsen des Cholesterins im Blute und Organen allein erklären, hat doch der Reis nach *Tannhauser* einen Gehalt von 20 mg-% Cholesterin. Es wäre daher den Tieren täglich ungefähr nur 2 mg Cholesterin zugeführt worden. Da der vorwiegende Teil des Cholesterins also infolgedessen endogenen Ursprungs sein muß, aber andererseits kaum etwas für eine an sich ja mögliche hochgradige Synthese spricht, kann man den Ursprung des Cholesterins wohl aus einem hochgradigen Zellzerfall annehmen. Zu der Überschwemmung im Blut muß aber nun noch eine hochgradig herabgesetzte Ausscheidung hinzukommen. Selbst wenn wir uns den neueren Untersuchungen anschließen, daß im Darm und nicht durch die Galle der Leber die Sekretion des Cholesterins erfolgt[6], so ist doch an der vielfach bestätigten Beobachtung nicht zu zweifeln, daß infolge mechanischen Gallengangsverschlusses das Blut-

---

[1] *Tsuji*, diese Zeitschr. **129**, 194, 1922.

[2] *Bickel*, Münchn. med. Wochenschr. **46**, 1603, 1923.

[3] *Shinoda*, diese Zeitschr. **149**, 1, 1924.

[4] *Abderhalden* und *Schmidt*, Pflügers Arch. **185**, 141, 1920; **187**, 80, 1921; *Abderhalden* und *Wertheimer*, ebendaselbst **192**, 174, 1921; **195**, 460, 1922; *Hess* und *Messerle*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **119**, 176, 1922 usw.

[5] *Meyerhof*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **102**, 1, 1918 usw.

[6] *Sperry*, Journ. of biol. Chem. **68**, 357, 1926; **87**, 80, 1927; *Beumer* und *Heppner*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **64**, 787, 1929; *Bürger* und *Oeter*, diese Zeitschr. **182**, 142, 1929.

cholesterin ansteigt und deutliche Parallelen zwischen dem Blutcholesterin und dem Gehalt der Galle an dieser Substanz bestehen[1]. Schließlich könnte man noch annehmen, daß bei der auch sonst gestörten Darmfunktion auch die Sekretion der Sterine in das Darmlumen herabgesetzt bzw. aufgehoben ist. Scheinbar einzigartig steht das antagonistische Verhalten von Cholesterin zu Phosphatiden da, doch findet sich in der Literatur eine etwas ähnliche Beobachtung. *Feigl*[2] berichtete, daß er bei ikterischen Lipämien nur das enorme Ansteigen von Cholesterin und Neutralfett sah, während das Lecithin stehen blieb, ja manchmal absank. *Capra*[3] teilte mit, daß bei leichten Leberzirrhosen auf Cholesterinbelastung das Cholesterin abnorm hoch und lange anstieg, das Phosphatid dagegen absank. Wir kennen durch eine Reihe von Untersuchungen, sowohl an angiostomierten Tieren, wie an Durchblutungsversuchen, die hochgradige Fähigkeit der parenchymatösen Organe zur Lecithinsynthese[4], der Milz, Nebenniere und vor allem der Leber. Nun sind alle diese Organe schwerwiegendst geschädigt. Man denke nur an die mangelhafte Gallensekretion und Farbstoffbildung, den Gewichtsschwund, die hochgradig herabgesetzte Lipodiärese wie Glykogenspeicherung der Leber, um verstehen zu können, daß die Phosphatidsynthese weitgehend darniederliegt. Die Hypertrophie der Nebenniere ist wohl als Steuerungsversuch des dysfunktionierenden Lipoidstoffwechsels aufzufassen und hat seine Parallele in der Hypertrophie des *Langerhans*schen Inselapparates der Bauchspeicheldrüse und dem abnormen Kohlenhydratstoffwechsel[5]. Die avitaminotische Lipämie der Reistauben ist also demnach bedingt durch die Insuffizienz der übergeordneten regulierenden Organe, an erster Stelle steht hierbei wohl die Leber, Milz und Lunge, und ist also nur eine, wenn auch vielleicht sehr auffällige Teilerscheinung im Rahmen eines allgemein gestörten Stoffwechsels.

Zusammenfassende Verwertung der Hautanalysen in bezug auf den Lipoidhaushalt des Integuments.

„Galt die Haut bis vor kurzem als ein anatomisch gründlich erforschtes Organ, und erschien ihre Funktion als Schutzorgan, Sinnesorgan, Organ im Dienste des Wärmehaushalts und Stoffwechsels gut bekannt, so hat uns die neuere Forschung gezeigt, daß alles im Fluß ist. Selbst die Struktur ist umstritten.“ *Abderhalden.*

---

[1] *Goodmann*, Hofmeisters Beitr. **9**, 91, 1907; *Bacmeister*, diese Zeitschr. **26**, 223, 1910; *Arndt* und *Müller*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **54**, 391, 1927.

[2] *Feigl*, diese Zeitschr. **90**, 1, 1918.

[3] *Capra*, Arch.Pathol. e Clin. med. **7**, 367, 1928.

[4] *Reicher*: *Nedwedsky* und *Alexandry*; *Leites*, a. a. O.

[5] *Ogata*, zitiert nach *Bickel*, diese Zeitschr. **146**, 505, 1924.

Die moderne Klinik und Biologie gibt uns für die Richtigkeit dieses Satzes genügend Anhaltspunkte: man denke nur an die Rolle, die die Haut in Fragen der Allergie, der Vitaminaktivierung und der Pathologie der endokrinen Drüsen spielt. Die Kenntnisse von der Funktion der Haut im Dienste des Stoffwechsels waren lange Zeit äußerst dürftig; erst die Forschungen der letzten Jahre ließen die Frage, ob die Haut einen eigenen Stoffwechsel besitzt, bejahen. Sind doch für das Integument eine erhebliche Anzahl von Fermenten bekannt, die in ihrer Vielgestaltigkeit nicht viel anderen Organen mit lebhaftem Metabolismus nachstehen. Gefunden ist z. B. eine Diastase und ein glykolytisches Ferment, eine Phenolase und eine Katalase[1], ein tryptisches Ferment und eine Nuclease[2]. Als Anhaltspunkt, daß die Haut sich ihr eigenes Eiweiß, Kohlenhydrat und Fett aus den auf dem Blutwege zugeführten Produkten auf- und abbaut, kann die Feststellung einer autochthonen Hautlipase dienen[3].

Die Kenntnisse von der Bedeutung der Haut als Kochsalzdepot gehen auf die Arbeiten von *Wahlgren*, *Padtberg* und *Lewa*[4] zurück, die zeigen konnten, daß eine Speicherung von NaCl bis zu 77% im Hautgewebe möglich ist und daß diese Funktion als Kochsalzdepot sich auch umgekehrt bei Abgabe von NaCl zeigt, indem nämlich bei chlorarmer Kost das abgegebene Chlor zu 60 bis 90% der Haut entstammt, trotzdem diese nur 16% des Körpergewichts ausmacht. Seit den grundlegenden Untersuchungen *Engels*[5] wissen wir auch, daß die Haut nach der Muskulatur das beste physiologische Speicherorgan für Wasser ist, das nach *Sakata*[6] deswegen von besonderer Bedeutung ist, weil es das erste ist, das bei Wasserbedarf geleert und bei Wasserüberfluß gefüllt wird. Schon *Ivar Bang*[7] zeigte, in Zuckerbelastungsversuchen, daß die Haut 7,5 bis 11,5% des zugeführten Zuckers speichert, während die Leber z. B. 8,5 bis 12,1% und die Muskulatur nur 8% aufnimmt. Nach *Folin*, *Trimble* und *Newman*[8] hat die Haut als temporäres Rezeptakulum für Glucose nach Zuckerinjektionen eine große Bedeutung. Nur nahmen diese Autoren noch an, daß der höhere Zuckergehalt der Haut mehr passiv durch Diffusion als durch eine aktive spezifische Absorption zu erklären ist. Demgegenüber stellten *Urbach* und *Sicherer*[9] fest, daß ein gesetzmäßiges Ansteigen der Hautzuckerkurve bei Glucosebelastung besteht, und daß die Hautanalysen bei latentem Diabetes infolge verminderter Assimilationsfähigkeit uns wertvollere Aufschlüsse geben als die Blutuntersuchung, die manchmal noch vollkommen normale Werte erreichen kann. Eine weitere Arbeit von *Urbach*[10] bestätigte die Vermutung, daß auch für Reststickstoff die

---

[1] *Wohlgemuth* und *Nakumura*, diese Zeitschr. **173**, 258, 1926.

[2] *Klopstock* und *Buschke*, Derm. Arch. **79**, 1924.

[3] *Wohlgemuth* und *Yamasaki*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 1113; *Melczer*, Derm. Zeitschr. **49**, 252, 1926.

[4] *Wahlgren*, Arch. f. exper. Pythol. **61**, 97, 1909; *Padtberg*, ebendaselbst **63**, 90, 1910; *Lewa*, Med. Klin. 1913, S. 1457; Zeitschr. f. klin. Med. **1**, 1910.

[5] *Engels*, Arch. f. exper. Pathol. **51**, 346, 1904.

[6] *Sakata*, ebendaselbst **105**, 11, 1925.

[7] *Bang*, Der Blutzucker. Bergmann 1913.

[8] *Folin*, *Trimble*, *Newman*, Journ. of biol. Chem. **75**, 263, 1927.

[9] *Urbach*, Arch. f. Derm. **157**, 160, 1929.

[10] *Derselbe*, ebendaselbst **156**, 73, 1928.

Haut nächst der Muskulatur das hervorragendste Speicherorgan ist und daß bei Alterspruritus, beginnender Urämie und Nephritis die Hautanalyse bei normalen Blutwerten die richtige Diagnose stellen läßt. *Luithlen, Klauder* und *Brown*[1] zeigten, daß die Haut Calcium speichert, daß die Hautreaktion auf Irritation ziemlich parallel dem Calciumgehalt geht, und daß auch hier die Gewebsanalyse keineswegs durch die Blutuntersuchung ersetzt werden kann.

Zu diesen gesicherten Tatsachen, die die Haut als Depot für anorganische Substanzen, wie NaCl, Ca, H_2O, und für organische Stoffe, wie Glucose und Rest-N, aufzufassen gestatten, können wir nach unseren obigen Untersuchungen bei Lipämie noch eine hochgradige Speicherungsmöglichkeit für Cholesterin annehmen. Bekannt ist ja schon lange der Zusammenhang von essentieller und symptomatischer Hypercholesterinämie und Xanthomatose der Haut[2]. Außerdem existieren eine Reihe von Arbeiten über die exkretorische Funktion der Haut für Sterine[3], daß durch Schweiß, Talg und Epidermisabschilferung ein beträchtlicher Teil Cholesterin abgesondert wird, nach der Schätzung von *Hueck* für den Menschen etwa 0,2 bis 0,4 g täglich. *Unna* und *Golodetz* fanden[4], daß der wesentliche Bestandteil der Hautfette das Cholesterin ist, das als freies Cholesterin hauptsächlich in der Stachelschicht, teils gebunden, teils unverestert in der Hornschicht vorkommt. Nach *Bürger* und *Schlomka*[5] bestehen deutliche Parallelen zwischen dem Altern der Haut und dem Absinken ihres Cholesteringehalts. Daß die Sterine in der Haut nicht nur Schutz- und Dichtungsfunktionen ausüben, wie es z. B. noch *Bürger* annimmt[6], ähnlich wie die Xerolipoide bei den Xerophyten (*Czapek*[7]), zeigt ja die hinlänglich bekannte Tatsache der D-Vitaminaktivierung nach Bestrahlung des Integuments, indem man wohl heute die *Huldschinsky*sche Beobachtung, daß durch ultraviolette Strahlen die Rachitis weitgehend beeinflußt wird, allgemein so auffaßt, daß durch die Belichtung das zu der Sterinfraktion gehörende Ergosterin zu dem wirksamen Prinzip aktiviert wird[8].

Aus unseren Untersuchungen an Kaninchenhäuten können wir folgern, daß das Integument eines der zuerst vom Organismus angegriffenen Cholesterindepots darstellt, indem es diesen Stoff bei Angebot weitgehend speichert, es jedoch nur labil verankert und bei Bedarf wieder leicht an die Blutbahn abgibt. Diese Tatsache soll in folgender Tabelle zusammenfassend beleuchtet werden. (Tabelle XVII.)

[1] *Luithlen*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 703; Arch. f. exper. Pathol. **69**, 364, 1912; *Klauder* und *Brown*, Arch. of Derm. **11**, 285, 1927.

[2] *Arning* und *Lippmann*, Zeitschr. f. klin. Med. **89**, H. 1/2; *Pinkus* und *Pick*, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 35, 1908.

[3] *Röhmann* und *Plato*, a. a. O.; *Leubuscher*, a. a. O.; *Rosenfeld*, a. a. O.

[4] *Unna* und *Golodetz*, Die Hautfette. 1913.

[5] *Bürger* und *Schlomka*, Zeitschr. f. exper. Med. **63**, 105, 1928.

[6] *Bürger*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkde. **34**, 1928.

[7] *Czapek*, Biochem. d. Pflanzen **1**, 81, 1913.

[8] *Windaus*, Chem.-Ztg. **12**, 113, 1927; *Pohl*, Naturwissensch. **26**, 433, 1927.

Tabelle XVII. Die Lipoidveränderungen der Haut bei lipämischen Zuständen.

	Bezogen auf feuchte Substanz mg-%	Bezogen auf trockene Substanz mg-%	Ester %	Wasser %
Der Cholesteringehalt der normalen Kaninchenhaut im Mittel . . .	150,3	520,4	12,5	70,8
„ „ „ Haut bei Aderlaßlipämie „ „ . . .	76,8	233,2	7,9	65,9

Cholesterinfütterung.

	Nr. 31			Nr. 26			Nr. 40		
		mg-% Cholesterin			mg-% Cholesterin			mg-% Cholesterin	
	Wasser %	bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz	Wasser %	bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz	Wasser %	bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz
Anfangswert . . .	72,6	137,0	500,0	71,3	147,0	512,4	69,6	140,9	460,5
Schlußwert	68,8	203,8	653,2	70,2	197,6	663,1	70,5	239,8	812,8

Trioleinfütterung.

	Nr. 17			Nr. 30		
	Wasser %	mg-% Cholesterin		Wasser %	mg-% Cholesterin	
Anfangswert . . .	67,6	140,2	432,7	68,2	165,5	520,5
Schlußwert	71,1	117,3	420,0	69,2	134,3	436,0

Aderlaßlipämie.

	Nr. 27			Nr. 29			Nr. 45		
		mg-% Cholesterin			mg-% Cholesterin			mg-% Cholesterin	
	Wasser %	bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz	Wasser %	bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz	Wasser %	bezogen auf feuchte Substanz	bezogen auf trockene Substanz
Anfangswert . . .	74,5	135,5	531,4	72,9	132,8	490,0	72,5	154,7	562,6
Schlußwert	74,1	68,1	262,8	69,8	73,2	235,7	64,8	85,1	241,6

Aus dieser Zusammenfassung geht außerdem hervor, daß Zusammenhänge zwischen dem Lipoidgehalt und dem Wassergehalt des Integuments bestehen, indem nach Fütterung mit dem hydrophoben Kolloid Cholesterin der Wassergehalt herabgesetzt, nach Fütterung mit Triolein heraufgesetzt wird.

Die von uns beobachtete Steigerung der Sterine der Haut bei der avitaminotischen Taubenlipämie führen wir auf ein Einschmelzen des Neutralfettes sowie einen erhöhten Zelluntergang mit einer gleichzeitig gestörten Eliminationsfähigkeit des Organismus für Cholesterin zurück, fassen also das Emporgehen dieses Lipoids als eine relative Erscheinung auf. Daß daneben noch eine Speicherung von alimentärem Cholesterin erfolgt, wäre an und für sich denkbar, da wir wissen, daß der avitaminotische Organismus zugeführtes Cholesterin weitgehendst retiniert[1] und wir andererseits die speichernde Rolle des Integuments für diesen Stoff nachwiesen. Die Möglichkeit einer etwaigen hochgradigen Cholesterinsynthese und dadurch bedingten Hypercholesterinämie glauben wir außer acht lassen zu können, da ja einerseits bei der Avitaminose, bei der allseitig Dissimilation herrscht, nichts für eine komplizierte Assimilation spricht, andererseits die Tatsache der verringerten Phosphatidsynthese, wobei unter physiologischen wie pathologischen Verhältnissen die Lipoidfraktionen konform sich zu verhalten pflegen, auch nicht den Sterinaufbau wahrscheinlich macht.

I. Ergebnisse der Versuche über Fütterungslipämien.

1. Die Imbibitionsfähigkeit der Gewebe für Wasser wird durch Cholesterinfütterung erniedrigt, durch Triolein erhöht.

2. Im Sinne von Depotorganen, sei es durch Speicherung wie durch Abgabe, funktionieren vor allem Haut, Knochenmark; die Erhöhung des Cholesteringehalts von Nebennieren, Leber und Milz sind auf ihre fettverarbeitende Rolle zurückzuführen, sie haben unter normalen Umständen keinen Depotvorrat, den sie leicht, z. B. bei Trioleinfütterung, abgeben können. Lunge, Bauchspeicheldrüse und Niere sowie Gehirn und Herz bleiben innerhalb erträglicher Belastungen unbeeinflußt. Die Erhöhung des Cholesterinspiegels des Blutes nach Trioleinfütterung ist teilweise, vielleicht auch ganz auf eine Ausschwemmung zurückzuführen.

3. Es zeigte sich bei unseren Fütterungsversuchen bei den Gewichten der Nebennieren ein diametraler Gegensatz, indem diese bei Cholesterinmast erhöht, bei Trioleinfütterung dagegen deutlich herabgesetzt waren.

[1] *Hotta*, diese Zeitschr. **136**, 1, 1924.

II. Ergebnisse der Versuche über Aderlaßlipämie.

1. Der Wassergehalt des Organismus sinkt auf die Dauer stark ab; einzelne Organe wie Nebenniere und Pankreas nehmen dagegen an Wasser stark zu.

2. Die Erhöhung der Lipoide im Blute bei der Aderlaßlipämie ist als Ausschwemmung zu deuten, diese ist am größten in der Haut, geringer in der Milz, im Gehirn, in der Niere, in den Lungen und in den Nebennieren.

3. Die Zunahme des Cholesterins im Knochenmark wird auf die Umwandlung des gelben in rotes Knochenmark bezogen.

4. Die Steuerungstätigkeit des Organismus zeigt sich in einer Fettleber mit einem Hochbleiben der Cholesterinwerte und in einem Anstieg der Nebennierengewichte bei sehr langdauernden Versuchen, letztere Tatsache wird als Arbeitshypertrophie gedeutet.

III. Ergebnisse der Pneumoniefälle.

1. Der Wassergehalt des Organismus sinkt sehr stark ab.

2. Prämortal ist ein Ansteigen der Lipoide, besonders des Cholesterins zu finden.

3. Die Erhöhung des Cholesterinspiegels ist zum Teil wenigstens als Ausschüttung aus den Depots zu deuten.

IV. Ergebnisse der avitaminotischen Lipämie der Reistauben.

1. Der Wassergehalt der Organe nimmt bei der Avitaminose zu, weitaus am stärksten in der Haut, dann in der Muskulatur und in der Niere.

2. Der Cholesteringehalt steigt in sämtlichen untersuchten Organen, auch in der Niere, weitaus am stärksten in der Muskulatur, der Leber und der Haut; eine Ausnahme bildet hier nur die Lunge, ein Befund, der aber wahrscheinlich nur durch das ungenügende Ausbluten und die gleichzeitige sekundäre Anämie der Beriberi zu erklären ist.

3. Der Phosphatidgehalt sinkt bei allen parenchymatösen Organen sowie im Gehirn; er bleibt derselbe in der Haut und in der Muskulatur, zwei Organen, die durch ein besonderes Ansteigen des Cholesterins gekennzeichnet sind.

4. Der Prozentsatz des ätherlöslichen Phosphors im Gesamtphosphor sowie der lipozytische Quotient, d. h. das Verhältnis der Phosphatide zu Cholesterin, sinkt stark in allen untersuchten Organen. Das Ansteigen des Gesamtphosphors wird bezogen auf die Erhöhung des Nucleotidphosphors sowie des anorganischen Phosphors. Ersterer stammt wahrscheinlich aus dem erhöhten Zellzerfall, bei letzteren wäre an den gestörten Kohlenhydratstoffwechsel zu denken.

5. Es wird hingewiesen auf die starke Leberschädigung, die sich in einer besonders hochgradigen Verkleinerung dieses Organes und einer starken Herabsetzung des Farbstoffgehalts ausdrückt.

6. Das veresterte Cholesterin steigt sowohl in der Leber als auch in der Haut stark an.

7. Die avitaminotische Lipämie wird als eine Insuffizienzerscheinung des intermediären Stoffwechsels gedeutet. Das Absinken der Phosphatide ist auf die gestörte Phosphatidsynthese zurückzuführen, das Ansteigen des Cholesterins auf eine erhöhte Abgabe der Gewebe bei einem hochgradigen Zellzerfall und gleichzeitig gestörter Eliminationsfähigkeit der Leber, vielleicht auch der Darmschleimhaut. Das Ansteigen des Neutralfettes ist durch den darniederliegenden Phosphatid- wie Kohlenhydratstoffwechsel in weitgehende Parallele zur diabetischen Lipämie zu setzen.

An dieser Stelle möchte ich noch einmal Herrn Professor Dr. *Schmitz* für die Anregungen und liebenswürdige Unterstützung meiner Arbeit meinen wärmsten Dank aussprechen.

Lebenslauf

Ich, *Herbert Wilhelm Milbradt*, ältester Sohn des Oberpostsekretärs *Milbradt* in Guhrau, wurde am 8. März 1907 in Hohensalza geboren, bin evangelischer Konfession und preußischer Staatsangehöriger. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule in Guhrau und nach neunjähriger Schulzeit an den Gymnasien in Lissa und Glogau bestand ich 1925 das Abitur unter Befreiung vom mündlichen Examen. Meine vorgeschriebenen zehn medizinischen Semester studierte ich an der Breslauer Universität, an der ich 1927 mein Physikum und 1930 mein ärztliches Staatsexamen bestand.